

10.11.2004

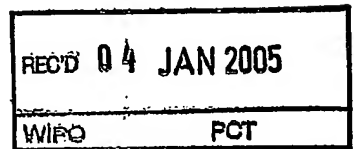
日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2004年 8月20日

出願番号  
Application Number: 特願2004-270561  
[ST. 10/C]: [JP 2004-270561]



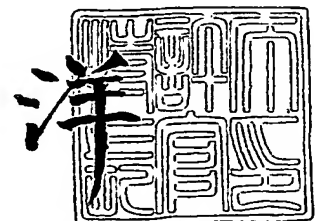
出願人  
Applicant(s): 宇部興産株式会社  
参天製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年12月17日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 P040430  
【提出日】 平成16年 8月20日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07D245/06  
【発明者】  
    【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串1978の5 宇部興産株式会社宇部研究所内  
    【氏名】 萩原 昌彦  
【発明者】  
    【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串1978の5 宇部興産株式会社宇部研究所内  
    【氏名】 小森 健一  
【発明者】  
    【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串1978の5 宇部興産株式会社宇部研究所内  
    【氏名】 西田 洋  
【発明者】  
    【住所又は居所】 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内  
    【氏名】 秦野 正和  
【発明者】  
    【住所又は居所】 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内  
    【氏名】 木戸 一貴  
【発明者】  
    【住所又は居所】 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内  
    【氏名】 松木 雄  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000000206  
    【氏名又は名称】 宇部興産株式会社  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000177634  
    【氏名又は名称】 参天製薬株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 100083149  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 日比 紀彦  
【代理人】  
    【識別番号】 100060874  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 岸本 瑛之助  
【代理人】  
    【識別番号】 100079038  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 渡邊 彰  
    【電話番号】 06-6252-2436  
    【連絡先】 担当  
【代理人】  
    【識別番号】 100069338  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 清末 康子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 189822

【納付金額】 16,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 特許請求の範囲 1

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

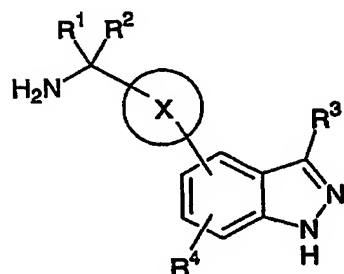
【物件名】 要約書 1

## 【書類名】 特許請求の範囲

## 【請求項 1】

下記一般式 [I] で表される化合物またはその塩。

## 【化 1】



[I]

[式中、環 X はベンゼン環またはピリジン環を示し；

$R^1$  と  $R^2$  は同一または異なって、水素原子またはアルキル基を示し；

$R^1$  と  $R^2$  は結合して、シクロアルカン環を形成してもよく；

$R^3$  は水素原子、アルキル基、アルケニル基、カルボキシ基、そのエステル若しくはそのアミド、アリール基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基またはシアノ基を示し；

$R^4$  はヒドロキシ基、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アリールオキシ基または単環式複素環基を示し；

上記で規定した各アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、アルケニル基、アリール基および単環式複素環基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基およびアリール基からなる群より選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい。]

## 【請求項 2】

一般式 [I] において、

環 X がベンゼン環またはピリジン環を示し；

$R^1$  と  $R^2$  が共にアルキル基を示し；

$R^1$  と  $R^2$  が結合して、シクロアルカン環を形成してもよく；

$R^3$  が水素原子を示し；

$R^4$  がヒドロキシ基、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルコキシ基、アルケニルオキシ基または単環式複素環基を示す請求項 1 記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 3】

一般式 [I] において、

環 X がベンゼン環またはピリジン環を示し；

$R^1$  と  $R^2$  が共にメチル基又はエチル基を示し；

$R^1$  と  $R^2$  が結合して、シクロペンタン環を形成していてもよく；

$R^3$  が水素原子を示し；

$R^4$  がヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、 $n$ -プロポキシ基、イソプロポキシ基、 $n$ -ブトキシ基、ジフルオロメトキシ基、2-フルオロエトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、アリルオキシ基、ピロリジン環、ピロール環、ピラゾール環、オキサゾール環、ピペリジン環、モルホリン環またはピリジン環を示す請求項 1 記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 4】

一般式 [I] において、

環 X がインダゾール環の 5 位に置換している請求項 1 ~ 3 記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 5】

$R^4$  がインダゾール環の 4 位に置換している請求項 1 ~ 4 記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 6】

- 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピロール-1-イル)-1H-インダゾール、  
5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-イソプロポキシ-1H-インダゾール、  
5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピペリジン-1-イル)-1H-インダゾール、  
5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール、  
5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(モルホリン-4-イル)-1H-インダゾール、  
5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-メトキシ-1H-インダゾール、  
5-[5-(1-アミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-4-メトキシ-1H-インダゾール、  
5-[5-(1-アミノシクロペンチル-1-イル)ピリジン-2-イル]-4-メトキシ-1H-インダゾール、  
5-[5-(1-アミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-4-エトキシ-1H-インダゾール、  
5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-1H-インダゾール、  
5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-エトキシ-1H-インダゾール、  
5-[5-(1-アミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-4-イソプロポキシ-1H-インダゾール、  
5-[5-(1-アミノ-1-エチルプロピル)ピリジン-2-イル]-4-メトキシ-1H-インダゾール、  
5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-n-プロポキシ-1H-インダゾール、  
5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ジフルオロメトキシ-1H-インダゾール、  
5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1H-インダゾール、  
5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-n-ブトキシ-1H-インダゾール、  
5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(2-フルオロエトキシ)-1H-インダゾール、  
5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-アリルオキシ-1H-インダゾール、  
5-[5-(1-アミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-4-n-プロポキシ-1H-インダゾール、  
5-[5-(1-アミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-4-ジフルオロメトキシ-1H-インダゾール、  
5-[5-(1-アミノ-1-エチルプロピル)ピリジン-2-イル]-4-エトキシ-1H-インダゾール、  
5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール、  
5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール、  
5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピリジン-2-イル)-1H-インダゾール、

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール

5-[5-(1-アミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-4-(ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール、

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(オキサゾール-4-イル)-1H-インダゾール、及び

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピラゾール-3-イル)-1H-インダゾールからなる群より選択される化合物またはその塩。

【請求項7】

請求項1～6のいずれか1記載の化合物またはその塩を含有する医薬。

【請求項8】

請求項1～6のいずれか1記載の化合物またはその塩を有効成分とするRhoキナーゼ阻害剤。

【請求項9】

請求項1～6のいずれか1記載の化合物またはその塩を有効成分とする緑内障治療剤。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】R h o キナーゼ阻害作用を有する新規インダゾール誘導体

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、医薬として有用な新規インダゾール誘導体またはその塩に関する。本発明に係るインダゾール誘導体は、R h o キナーゼ阻害作用を有し、R h o キナーゼが関与する疾患、例えば、緑内障等の眼疾患治療剤として有用である。

## 【背景技術】

## 【0002】

低分子量GTP結合タンパク質であるR h oは種々の細胞膜受容体からのシグナルにより活性化される。活性化されたR h oは、R h o キナーゼ情報伝達系およびアクトミオシン情報伝達系を介して、平滑筋収縮、細胞の形態変化、細胞運動、細胞分裂、細胞間接着、血小板凝集、白血球凝集、癌細胞の浸潤・亢進等、種々の細胞現象の分子スイッチとして機能する。

また、これらの細胞現象が、高血圧症、狭心症、喘息、抹消循環障害、早産、動脈硬化症、癌、炎症性疾患、自己免疫疾患、AIDS、受精および受精卵の着床、骨粗鬆症、脳機能障害、細菌の消化管障害、緑内障、網膜症等の疾患に深く関与していることが知られている。

したがって、R h oを阻害することで、前記のR h oが関与する疾患の予防および／または治療が可能になると考えられている。

一方、R h oを介する情報伝達系の下流に存在するR h o キナーゼを阻害することによっても、R h oによる種々の細胞現象を抑制できることが知られている。

すなわち、R h o キナーゼを阻害する化合物は、前記のR h oが関与する疾患、例えば、高血圧症、狭心症、喘息、抹消循環障害、早産、動脈硬化症、癌、炎症性疾患、自己免疫疾患、AIDS、受精および受精卵の着床、骨粗鬆症、脳機能障害、細菌の消化管障害、緑内障、網膜症等の有効な予防および／または治療剤となると考えられている（特許文献1）。

R h o キナーゼ阻害剤は、一般的にR h oの活性化に伴い活性化されるセリン／スレオニンキナーゼの阻害剤として定義されている。そのR h o キナーゼ阻害剤には、R O K  $\alpha$  (R O C K - I I)、p 1 6 0 R O C K (R O K  $\beta$ 、R O C K - I)、その他のセリン／スレオニン活性を有するタンパク質を阻害する化合物が含まれる。

公知のR h o キナーゼ阻害剤としては、特許文献1に開示されているアミド誘導体、特許文献2、非特許文献1および特許文献3に開示されているイソキノリンスルホニル誘導体、特許文献4に開示されているヘテロサイクルアミノ誘導体、特許文献5に開示されているインダゾール誘導体、特許文献6および特許文献7に開示されているキナゾリン誘導体等が挙げられる。

また、R h o キナーゼ阻害剤が緑内障の治療剤として有用であることが特許文献8および特許文献9に開示されている。

しかしながら、上記いずれの文献にも本発明に係る化合物についての具体的な開示はない。

- |          |                             |
|----------|-----------------------------|
| 【特許文献1】  | 国際公開WO98/06433号パンフレット       |
| 【特許文献2】  | 国際公開WO97/23222号パンフレット       |
| 【非特許文献1】 | Nature, 389, 990-994 (1997) |
| 【特許文献3】  | 国際公開WO99/64011号パンフレット       |
| 【特許文献4】  | 国際公開WO01/56988号パンフレット       |
| 【特許文献5】  | 国際公開WO02/100833号パンフレット      |
| 【特許文献6】  | 国際公開WO02/076976号パンフレット      |
| 【特許文献7】  | 国際公開WO02/076977号パンフレット      |
| 【特許文献8】  | 国際公開WO00/09162号パンフレット       |
| 【特許文献9】  | 国際公開WO00/57914号パンフレット       |

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0003】

医薬として有用な新規インダゾール誘導体を創製すること、また、その誘導体の新たな薬理作用を見出すことは非常に興味のある課題である。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0004】

本発明者等は、上記の課題を解決するために新規インダゾール誘導体の合成研究を行い、数多くの新規化合物を創製することに成功した。

また、本発明に係るインダゾール誘導体（以下、特記なき限り、これを「本インダゾール誘導体」とする）の医薬としての有用性を種々検討したところ、本インダゾール誘導体は R h o キナーゼ阻害作用を有し、R h o キナーゼが関与する疾患の治療剤として有用であることを見出した。

さらに、本インダゾール誘導体の R h o キナーゼが関与する具体的な疾患への適用を検証するために、本インダゾール誘導体の眼圧下降作用についても検討した。その結果、本インダゾール誘導体は優れた眼圧下降作用を有しており、緑内障等の眼疾患治療剤としても有用であることを併せて見出し、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、下記一般式 [I] で表される化合物またはその塩（以下、特記なき限り、これを「本発明化合物」とする）および本発明化合物を含有する医薬に関し、より詳しくは、本発明化合物を有効成分とする R h o キナーゼ阻害剤に関するものであり、例えば、緑内障等の眼疾患治療剤に関するものである。

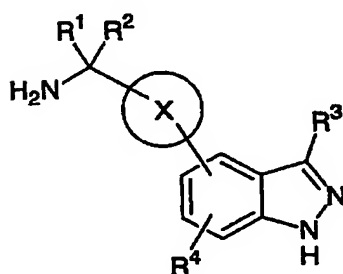
本発明化合物は、以下 1～4) に示す化学構造的特徴を有する：

- 1) インダゾール環を主骨格とする。
- 2) 環 X がインダゾール環に直接結合している。
- 3) 環 X がアミノ基で置換されたアルキル基を有する。
- 4) アミノ基がアルキル基の 1 位に置換している。
- 5) インダゾール環のベンゼン環部分に R<sup>4</sup>（酸素原子を介した基または単環式複素環基）が置換している。

## 【0005】

それら 1～5) の各構造的特徴および／またはそれらの組み合わせが、下記一般式 [I] で示される本発明化合物の R h o キナーゼ阻害作用の発現に非常に重要である。

## 【化 1】



[I]

〔式中、環 X はベンゼン環またはピリジン環を示し；

R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> は同一または異なって、水素原子またはアルキル基を示し；

R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> は結合して、シクロアルカン環を形成してもよく；

R<sup>3</sup> は水素原子、アルキル基、アルケニル基、カルボキシ基、そのエステル若しくはそのアミド、アリール基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基またはシアノ基を示し；

R<sup>4</sup> はヒドロキシ基、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アリールオキシ基または単環式複素環基を示し；

上記で規定した各アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、



アルケニル基、アリール基および単環式複素環基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基およびアリール基からなる群より選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい。以下、同じ。]

【発明の効果】

【0006】

本発明は、医薬として有用な新規インダゾール誘導体またはその塩を提供する。特に本発明に係るインダゾール誘導体は、優れた R h o キナーゼ阻害作用を有し、R h o キナーゼが関与する疾患、例えば、緑内障等の眼疾患治療剤として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0007】

前記で規定した各環、原子または基について以下に詳しく説明する。

【0008】

アルキルとは、炭素原子数 1～6 個の直鎖または分枝のアルキルを示す。具体例として、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル等が挙げられる。

【0009】

シクロアルカンとは、炭素原子数 3～8 個のシクロアルカンを示す。具体例として、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン等が挙げられる。

【0010】

アルケニルとは、炭素原子数 2～8 個の直鎖または分枝のアルケニルを示す。具体例として、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、1-メチルビニル基、3-ブテニル基、3-ペンテニル基、4-ヘキセニル基等が挙げられる。

【0011】

アリールとは、炭素原子数 6～14 個の単環式または 2 環式若しくは 3 環式の縮合多環式芳香族炭化水素を示す。具体例として、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。

【0012】

アルコキシとは、炭素原子数 1～6 個の直鎖または分枝のアルコキシを示す。具体例として、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、n-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキシルオキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、イソペントキシ等が挙げられる。

【0013】

単環式複素環基とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される 1 または複数のヘテロ原子を環内に有する飽和あるいは不飽和の単環式複素環を示す。

【0014】

飽和の単環式複素環の具体例として、窒素原子を環内に有するピロリジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、ピペリジン、ヘキサヒドロピリダジン、ヘキサヒドロピリミジン、ピペラジン、ホモピペリジン、ホモピペラジン等が、酸素原子を環内に有するテトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン等が、硫黄原子を環内に有するテトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン等が、窒素原子と酸素原子を環内に有するオキサゾリジン、イソオキサゾリジン、モルホリン等が、窒素原子と硫黄原子を環内に有するチアゾリジン、イソチアゾリジン、チオモルホリン等が挙げられる。

【0015】

不飽和の単環式複素環の具体例として、窒素原子を環内に有するジヒドロピロール、ピロール、ジヒドロピラゾール、ピラゾール、ジヒドロイミダゾール、イミダゾール、ジヒドロトリアゾール、トリアゾール、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、ピリジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピリダジン、ピリダジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリミジン、ピリミジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピラジン、ピラジン等が、酸素原子を環内に有するジヒドロフラン、フラン、ジヒドロピラン、ピラン等が

、硫黄原子を環内に有するジヒドロチオフェン、チオフェン、ジヒドロチオピラン、チオピラン等が、窒素原子と酸素原子を環内に有するジヒドロオキサゾール、オキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、イソオキサゾール、ジヒドロオキサジン、オキサジン、等が、窒素原子と硫黄原子を環内に有するジヒドロチアゾール、チアゾール、ジヒドロイソチアゾール、イソチアゾール、ジヒドロチアジン、チアジン等が挙げられる。

#### 【0016】

ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を示す。

#### 【0017】

カルボキシ基のエステルとは、カルボキシ基とアルキルアルコール、アリールアルコール等とからなるエステルを示す。アルキルアルコールの具体例として、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等が挙げられ、アリールアルコールの具体例として、フェノール、ナフトール等が挙げられる。

#### 【0018】

カルボキシ基のアミドとは、カルボキシ基とアンモニアまたは1級若しくは2級アミン等とからなるアミドを示す。アミンはアルキルアミンまたはアリールアミンであってよく、アルキルアミンの具体例として、メチルアミン、エチルアミン、エチルメチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン等が挙げられ、アリールアミンの具体例として、アニリン、メチルフェニルアミン、エチルフェニルアミン、ジフェニルアミン等が挙げられる。

#### 【0019】

本発明化合物が、遊離のヒドロキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基若しくはアリールアミノ基を置換基として有する場合、それらの基は保護基で保護されていてもよい。

#### 【0020】

ヒドロキシ基の保護基とは、ベンジルオキシメチル基、アリル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、トリチル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基等の置換または無置換アルキル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル等のエステル；トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等の置換または無置換シリル基等のヒドロキシ基の保護基として汎用されるものを示す。

アミノ基、アルキルアミノ基またはアリールアミノ基の保護基とは、アリル基、ベンジル基、トリチル基、(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル基、ジフェニルメチル基等の置換または無置換のアルキル基；ホルミル基、アセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、ピコリノイル基、ベンゾイル基等のアシル基；メトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ジフェニルメトキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基等のエステル基；メタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、トルエンスルホニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル基等の置換または無置換のスルホニル基等のアミノ基、アルキルアミノ基またはアリールアミノ基の保護基として汎用されるものを示す。

#### 【0021】

また、本発明化合物のインダゾール環の窒素原子または単環式複素環基が窒素原子を環内に有する場合は、その窒素原子は保護基で保護されていてもよい。

インダゾール環の窒素原子または単環複素環基が窒素原子を環内に有する場合における窒素原子の保護基とは、アリル基、ベンジル基、トリチル基、(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル基、ジフェニルメチル基等の置換または無置換のアルキル基；ホルミル基、アセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、ピコリノイル基、ベンゾイル基等のアシル基；メトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ジフェニルメトキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基等のエステ

ル基；メタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、トルエンスルホニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル基等の置換または無置換のスルホニル基等のインダゾール環の窒素原子または単環複素環基が窒素原子を環内に有する場合における窒素原子の保護基として汎用されるものを示す。

#### 【0022】

本発明でいう『複数の基』は、夫々の基が同一であっても異なるものであってもよい。また、ハロゲン原子も『基』の中に含まれる。

#### 【0023】

本発明化合物における『塩』とは、医薬として許容される塩であれば、特に制限はなく、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、酢酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、乳酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸との塩、リチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アンモニア、ヨウ化メチル等との四級塩等が挙げられる。

#### 【0024】

本発明化合物に幾何異性体、例えばシン-アンチ (syn-anti) 異性体が存在する場合は、そのような異性体も本発明の範囲に含まれる。

#### 【0025】

さらに本発明化合物は水和物または溶媒和物の形態をとっていてもよい。

#### 【0026】

本発明化合物における好ましい例としては、一般式 [I] で規定された各基が以下の基から選択され、若しくはそれらの組み合わせからなる化合物またはその塩が挙げられる：

環X：ベンゼン環またはピリジン環を示し；

R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup>：共にアルキル基を示し；

R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup>：結合して、シクロアルカン環を形成してもよく；

R<sup>3</sup>：水素原子を示し；

R<sup>4</sup>：ヒドロキシ基、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルコキシ基、アルケニルオキシ基または単環式複素環基を示す。

#### 【0027】

より好ましい例としては、一般式 [I] で規定された各基が以下の基から選択され、若しくはそれらの組み合わせからなる化合物またはその塩が挙げられる：

環X：ベンゼン環またはピリジン環を示し；

R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup>：共にメチル基またはエチル基を示し；

R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup>：結合して、シクロペンタン環を形成してもよく；

R<sup>3</sup>：水素原子を示し；

R<sup>4</sup>：ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、ジフルオロメトキシ基、2-フルオロエトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、アリルオキシ基、ピロリジン環、ピロール環、ピラゾール環、オキサゾール環、ピペリジン環、モルホリン環またはピリジン環を示す。

#### 【0028】

本発明化合物は前述したとおり、以下1～5) に示す化学構造的特徴を有し、また、それら1～5) の各構造的特徴および/またはそれらの組み合わせが、本発明化合物のR<sub>h</sub>オキナーゼ阻害作用の発現に非常に重要である：

1) インダゾール環を主骨格とする。

2) 環Xがインダゾール環に直接結合している。

3) 環Xがアミノ基で置換されたアルキル基を有する。

4) アミノ基はアルキル基の1位に置換している。

5) インダゾール環のベンゼン環部分にR<sup>4</sup> (酸素原子を介した基または単環式複素環基) が置換している。

## 【0029】

特に、環Xがインダゾール環の5位に直接結合している本発明化合物が、優れたRhoキナーゼ阻害作用を示し、さらに、R<sup>4</sup>がインダゾール環の4位に置換している本発明化合物がなおさら好ましい。

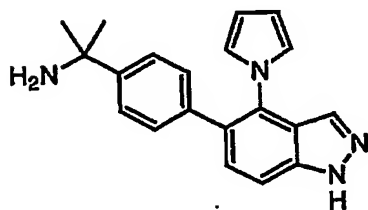
## 【0030】

本発明化合物における特に好ましい具体例として、以下に示す化合物またはその塩が挙げられる。

## 【0031】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピロール-1-イル)-1H-インダゾール

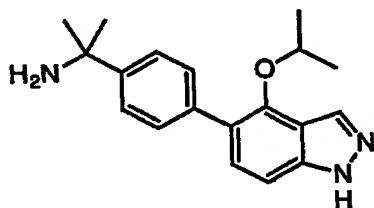
## 【化2】



## 【0032】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-イソプロポキシ-1H-インダゾール

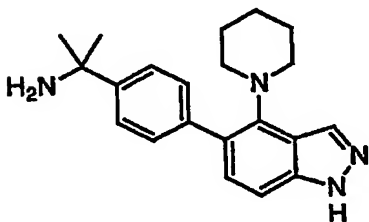
## 【化3】



## 【0033】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピペリジン-1-イル)-1H-インダゾール

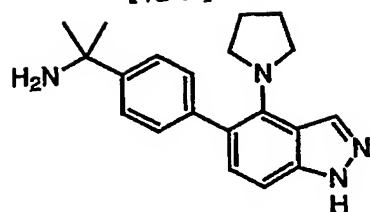
## 【化4】



## 【0034】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール

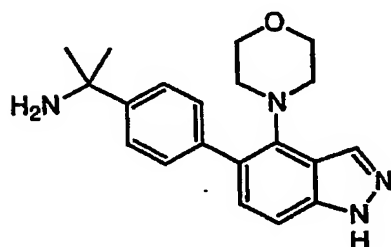
【化5】



【0035】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(モルホリン-4-イル)-1H-インダゾール

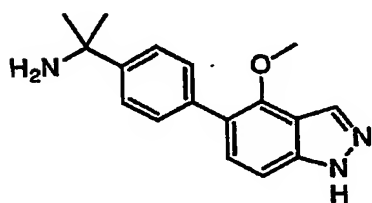
【化6】



【0036】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-メトキシ-1H-インダゾール

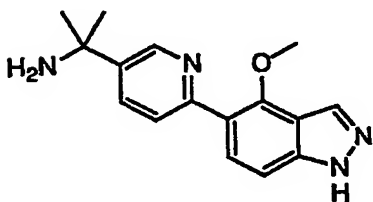
【化7】



【0037】

5-[5-(1-アミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-4-メトキシ-1H-インダゾール

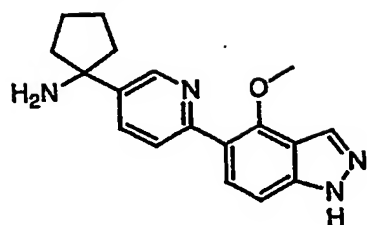
【化8】



【0038】

5-[5-(1-アミノシクロペンチル-1-イル)ピリジン-2-イル]-4-メトキシ-1H-インダゾール

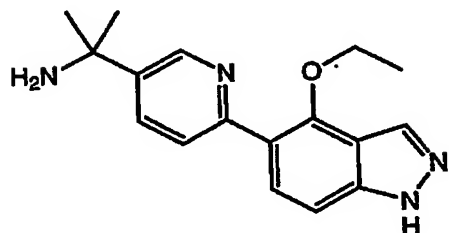
【化 9】



【0039】

5-[5-(1-アミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-4-エトキシ-1H-インダゾール

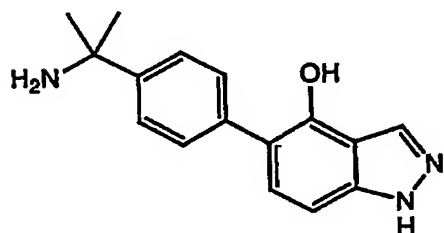
【化 10】



【0040】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-1H-インダゾール

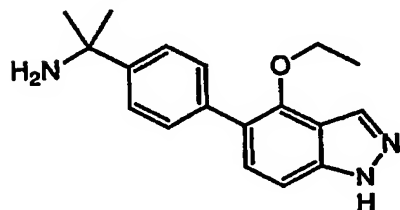
【化 11】



【0041】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-エトキシ-1H-インダゾール

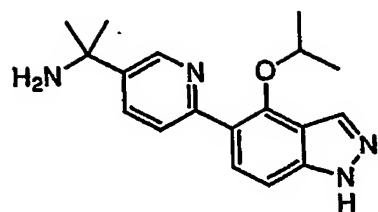
【化 12】



【0042】

5-[5-(1-アミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-4-イソプロポキシ-1H-インダゾール

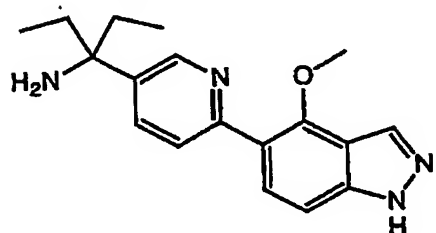
【化13】



【0043】

5-[5-(1-アミノ-1-エチルプロピル)ピリジン-2-イル]-4-メトキシ-1H-インダゾール

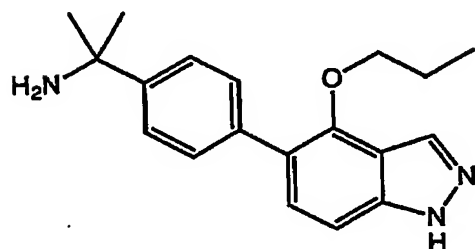
【化14】



【0044】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-n-プロポキシ-1H-インダゾール

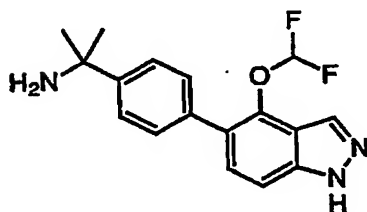
【化15】



【0045】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ジフルオロメトキシ-1H-インダゾール

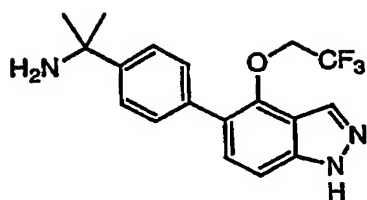
【化16】



【0046】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1H-インダゾール

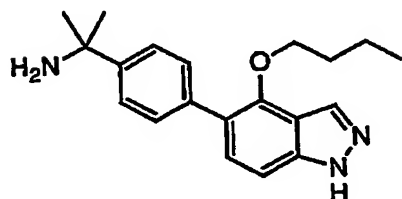
【化17】



【0047】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-n-ブトキシ-1H-インダゾール

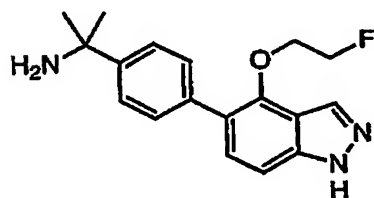
【化18】



【0048】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(2-フルオロエトキシ)-1H-インダゾール

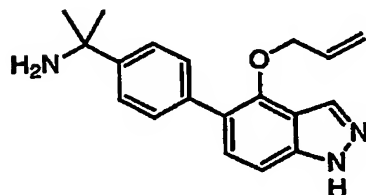
【化19】



【0049】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-アリルオキシ-1H-インダゾール

【化20】

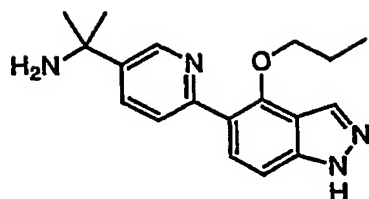


【0050】

5-[5-(1-アミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-4-n-プロポキシ-1H-インダゾール



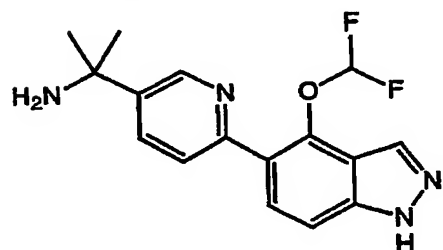
【化 2 1】



【0051】

5-[5-(1-アミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-4-ジフルオロ  
メトキシ-1H-インダゾール

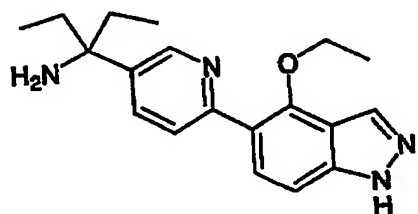
【化 2 2】



【0052】

5-[5-(1-アミノ-1-エチルプロピル)ピリジン-2-イル]-4-エトキシ  
-1H-インダゾール

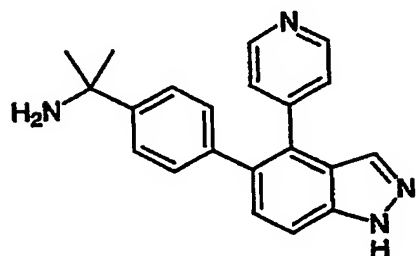
【化 2 3】



【0053】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピリジン-4-イル  
) -1H-インダゾール

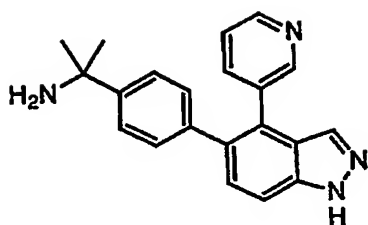
【化 2 4】



【0054】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピリジン-3-イル  
) -1H-インダゾール

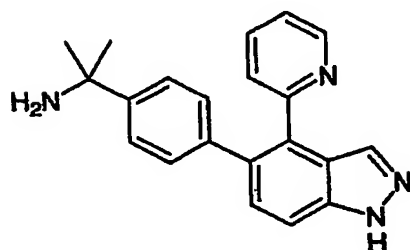
【化 25】



【0055】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピリジン-2-イル)  
)-1H-インダゾール

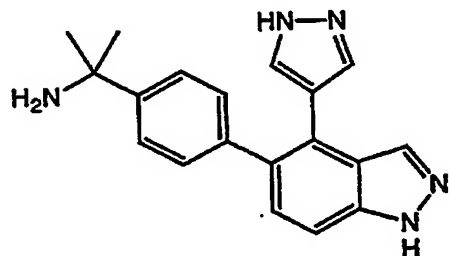
【化 26】



【0056】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピラゾール-4-イル)  
)-1H-インダゾール

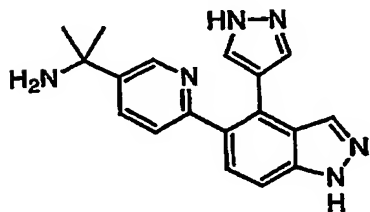
【化 27】



【0057】

5-[5-(1-アミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-4-(ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール、

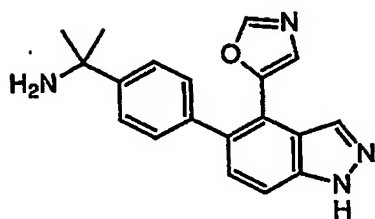
【化 28】



【0058】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(オキサゾール-4-イル)-1H-インダゾール

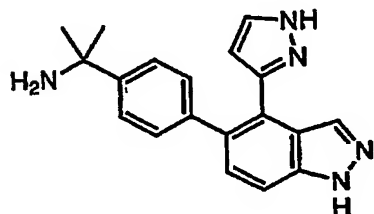
## 【化29】



## 【0059】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピラゾール-3-イル)-1H-インダゾール

## 【化30】



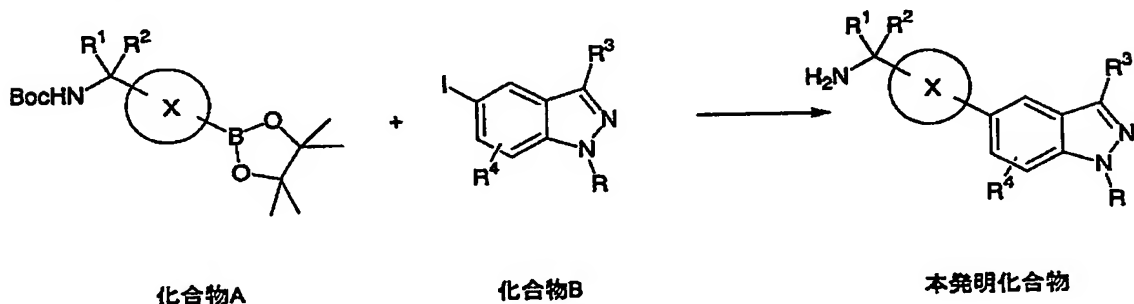
## 【0060】

本発明化合物の代表的な製造方法を下記に記す。尚、本発明化合物の個々の具体的な製造方法については、後述の実施例〔製造例の項〕で詳細に説明する。

## 【0061】

合成経路 1

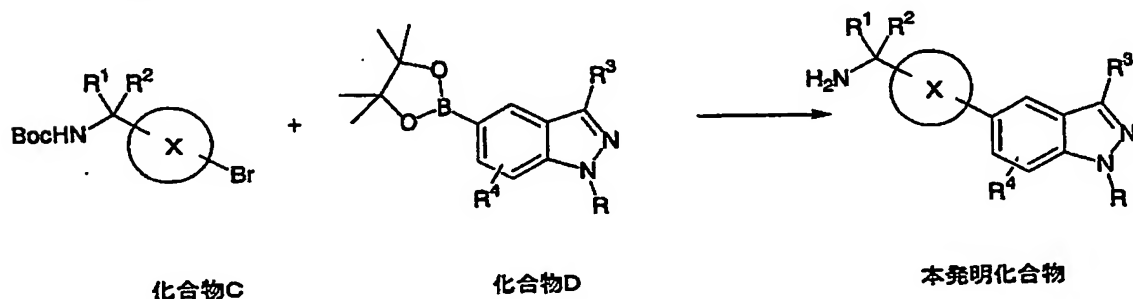
## 【化31】



## 【0062】

合成経路 2

## 【化32】



## 【0063】

合成経路1または合成経路2: 化合物Aと化合物Bまたは化合物Cと化合物Dとを有機溶媒中、金属触媒および塩基存在下、カップリング反応させることで本発明化合物を得ることができる。

## 【0064】

上記の製造方法において、製造の便宜上、保護基を使用した場合には、その保護基を汎用される方法にて除去することができる。

## 【0065】

インダゾール環の置換基は、当初から所望の置換基を導入しておいてもよく、また、上記の方法により基本骨格を製造した後に、酸化、還元、アルキル化、エステル化、アミド化、オキシム化、脱水反応、脱保護反応および／またはそれらの反応を組み合わせた汎用される合成方法を使用して、基本骨格に所望の置換基を導入してもよい。

## 【0066】

本発明化合物の合成中間体の製造方法については、後述の実施例〔製造例の項〕で詳述する。

## 【0067】

本発明化合物の有用性を見出すため、本発明化合物のRhoキナーゼ阻害活性について評価検討した。その詳細は後述の実施例〔薬理試験の項（Rhoキナーゼ阻害活性評価試験）〕で説明するが、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー、274巻、32418頁、1999年発行[J. Biol. Chem., 274, 32418 (1999)]に記載の貝淵等の方法および市販の活性型ROCK II [アップステイツ バイオテクノロジー、カタログ 番号14-338, (5 Unit/50  $\mu$ l)] [update biotechnology, Catalog No. 14-338, (5 Unit/50  $\mu$ l)] 付属の説明書記載の方法に準じて、本発明化合物のRhoキナーゼ阻害活性を評価検討した。その結果、本発明化合物は優れたRhoキナーゼ阻害作用を有しており、Rhoキナーゼが関与する疾患の治療剤として非常に有用であることを見出した。

さらに本発明化合物のRhoキナーゼが関与する具体的な疾患への適用を検証するため、本発明化合物の眼圧下降作用についても検討した。その詳細は後述の実施例〔薬理試験の項（眼圧下降作用測定試験）〕で説明するが、カンクイザル（性別：雄性、一群2～5匹）に本発明化合物を点眼投与したところ、本発明化合物は優れた眼圧下降作用を有しており、緑内障等の眼疾患の治療剤としても有用であることも併せて見出した。

## 【0068】

前述したようにRhoキナーゼは、高血圧症、狭心症、喘息、抹消循環障害、早産、動脈硬化症、癌、炎症性疾患、自己免疫疾患、AIDS、受精および受精卵の着床、骨粗鬆症、脳機能障害、細菌の消化管障害、緑内障、網膜症等の疾患と深く関係していることが知られている。したがって、本発明化合物はRhoキナーゼの関与するそれら疾患の治療剤として非常に期待されるものである。

## 【0069】

また、本発明におけるRhoキナーゼ阻害剤とはRhoの活性化に伴い活性化されるセリン/スレオニンキナーゼを阻害する化合物を意味する。

## 【0070】

さらに本発明における緑内障としては、原発性開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、房水産生過多緑内障、高眼圧症、急性閉塞隅角緑内障、慢性閉塞隅角緑内障、混合型緑内障、ステロイド緑内障、アミロイド緑内障、血管新生緑内障、悪性緑内障、水晶体の嚢性緑内障、台地状虹彩シンドローム (plateau iris syndrom) 等が例示される。

## 【0071】

本発明化合物は経口でも、非経口でも投与することができる。投与剤型として、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤、点眼剤等が挙げられ、それらは汎用される技術を組合わせて使用することで製剤化することができる。

例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤は、乳糖、マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム等の賦形剤、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等

の結合剤、カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコーン樹脂等のコーティング剤、パラオキシ安息香酸エチル、ベンジルアルコール等の安定化剤、甘味料、酸味料、香料等の矯味矯臭剤等を必要に応じて本発明化合物に組合わせて、調製することができる。

また、注射剤、点眼剤等の非経口剤は、例えば、グリセリン、プロピレングリコール、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ソルビトール、マンニトール等の等張化剤、リン酸、リン酸塩、クエン酸、氷酢酸、 $\epsilon$ -アミノカプロン酸、トロメタモール等の緩衝剤、塩酸、クエン酸、リン酸、氷酢酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のpH調節剤、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、マクロゴール4000、精製大豆レシチン、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール等の可溶化または分散剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース系高分子、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等の増粘剤、エデト酸、エデト酸ナトリウム等の安定化剤、汎用のソルビン酸、ソルビン酸カリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クロロブタノール等の保存または防腐剤、クロロブタノール、ベンジルアルコール、リドカイン等の無痛化剤を必要に応じて本発明化合物に組合わせて、調製することができる。

#### 【0072】

尚、注射剤または点眼剤の場合、pHは4.0~8.0に設定することが望ましく、また、浸透圧比は1.0付近に設定することが望ましい。

#### 【0073】

本発明化合物の投与量は、症状、年齢、剤型等により適宜選択して使用することができる。例えば、経口剤であれば通常1日当たり0.01~1000mg、好ましくは1~100mgを1回または数回に分けて投与することができる。

また、点眼剤であれば通常0.0001%~10%(w/v)、好ましくは0.01%~5%(w/v)の濃度のものを1回または数回に分けて投与することができる。

#### 【0074】

以下に本発明化合物(実施例1~16)および合成中間体(参考例1~26)の製造例、製剤例ならびに薬理試験の結果を示す。尚、これらの例示は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。また、実施例の物性におけるRf値は、薄層クロマトグラフィー(メルク社製、TLCプレートシリカゲル60F<sub>25</sub>4(商品名))を用いて測定した値である。

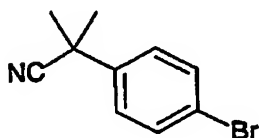
#### 【0075】

[製造例]

(参考例1)

4-ブロモ-1-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゼン(参考化合物1-1)の合成

#### 【化33】



4-ブロモフェニルアセトニトリル100g(510mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド1500ml溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら水素化ナトリウム(鉍物油60%分散物)45g(1100mmol)を0℃で分割添加した。次いでヨウ化メチル95ml(1500mmol)を撹拌下0℃で滴下し、10℃で1時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液900gにゆっくり注加し、水500mlを加えた後、酢酸エチル2000mlで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム

水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮することにより、標記の化合物 110 g を茶褐色油状物として得た。(収率 96%)

Rf 値: 0.78 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

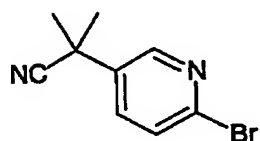
【0076】

以下、参考例 1 に準じて参考化合物 1-2~4 を製造した。

【0077】

2-ブロモ-5-(1-シアノ-1-メチルエチル)ピリジン (参考化合物 1-2)

【化34】

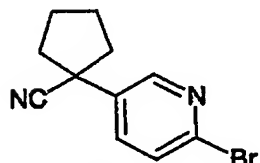


Rf 値: 0.32 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 (V/V))。

【0078】

2-ブロモ-5-(1-シアノシクロペンチル-1-イル)ピリジン (参考化合物 1-3)

【化35】

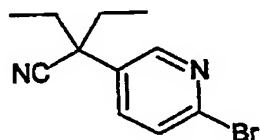


Rf 値: 0.60 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

【0079】

2-ブロモ-5-(1-シアノ-1-エチルプロピル)ピリジン (参考化合物 1-4)

【化36】



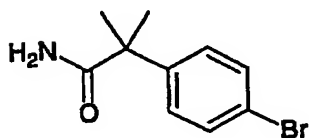
Rf 値: 0.85 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

【0080】

(参考例 2)

1-(1-アミノカルボニル-1-メチルエチル)-4-プロモベンゼン (参考化合物 2) の合成

【化37】



【0081】

4-プロモ-1-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゼン (参考化合物 1-1) 100 g (450 mmol) のトルエン 1000 ml 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながらカリウムトリメチルシラノレート (純分 90%) 250 g (1800 mmol) を室温で添加し、加熱還流条件で 4.5 時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液を室温まで冷却し水 500 ml を滴下した。次いで室温で 25 分

間攪拌後、生成した固体を濾取し、水 400 ml で洗浄することにより、標記の化合物 9 g を白色粉末として得た。(収率 92%)。

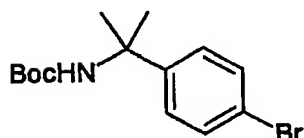
Rf 値: 0.23 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

【0082】

(参考例 3)

4-プロモ-1-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ベンゼン(参考化合物 3-1)の合成

【化 38】



1-(1-アミノカルボニル-1-メチルエチル)-4-プロモベンゼン(参考化合物 2) 99 g (410 mmol) の tert-ブタノール 1000 ml 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン 260 g (600 mmol) を室温で添加し、加熱還流条件で 30 分間攪拌した。次いでピリジン 100 ml (1200 mmol) を添加し、加熱還流条件で 1 時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮して、得られた残渣に 10 重量%クエン酸水溶液 500 g を加え、トルエン 2,000 ml で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣に n-ヘキサン 200 ml を加えて生成した固体を濾取し、冷 n-ヘキサン 400 ml で洗浄することにより、標記の化合物 77 g を薄茶色粉末として得た。

(収率 60%)

Rf 値: 0.56 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 (V/V))。

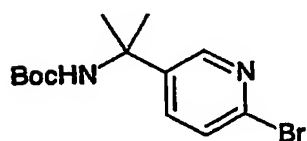
【0083】

以下、参考例 3 に準じて参考化合物 3-2~4 を製造した。

【0084】

2-プロモ-5-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ピリジン(参考化合物 3-2)

【化 39】

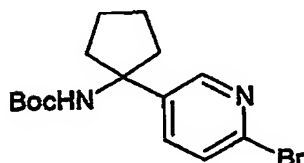


Rf 値: 0.53 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

【0085】

2-プロモ-5-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロペンチル-1-イル)ピリジン(参考化合物 3-3)

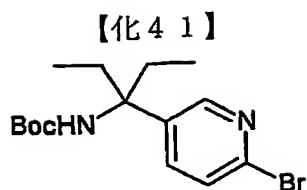
【化 40】



Rf 値: 0.30 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 (V/V))。

【0086】

2-プロモ-5-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-エチルプロピル)ピリジン(参考化合物 3-4)

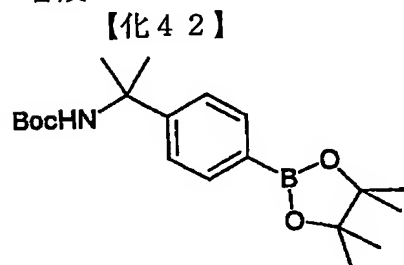


Rf 値: 0.25 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 (V/V))。

【0087】

(参考例 4)

1-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラニル)ベンゼン(参考化合物 4)の合成



4-ブロモ-1-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ベンゼン(参考化合物 3-1) 50 g (160 mmol) のジエチルエーテル 800 ml 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 0.95 M sec-ブチルリチウム/n-ヘキサン溶液 370 ml (350 mmol) を -78℃ で滴下し、30 分間撹拌した。次いで 2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラン 97 ml (480 mmol) を -78℃ で滴下し、-50℃ で 2 時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液 300 g、次いで水 450 ml を注加し、分液した。水層は酢酸エチル 300 ml で再抽出し、有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣に n-ヘキサン 100 ml を加えて生成した固体を濾取し、混合溶媒 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 (V/V)) 100 ml、n-ヘキサン 100 ml で順次洗浄することにより、標記の化合物 33 g を白色粉末として得た。(収率 57%)

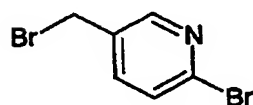
Rf 値: 0.38 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 (V/V))。

【0088】

(参考例 5)

2-ブロモ-5-メチルピリジン(参考化合物 5)の合成

【化 4 3】



2-ブロモ-5-メチルピリジン 12 g (70 mmol) の 1,2-ジクロロエタン 100 ml 溶液に N-ブロモスクシンイミド 16 g (91 mmol)、2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) 0.40 g (2.4 mmol) を加え、85℃ で撹拌した。15 分後、2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) 0.40 g (2.4 mmol) を加えた。更に 15 分後、2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) 0.40 g (2.4 mmol) を加えて 15 分間撹拌した。

反応終了後、反応溶液に水を加え分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1 ~ 9:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減



圧濃縮することにより、標記の化合物 15 g を白色粉末として得た。(収率 89%)

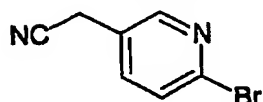
Rf 値: 0.63 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1 (V/V))。

【0089】

(参考例 6)

2-ブロモ-5-シアノメチルピリジン (参考化合物 6) の合成

【化 44】



2-ブロモ-5-ブロモメチルピリジン (参考化合物 5) 15.0 g (60.0 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド 150 ml 溶液にシアン化カリウム 7.80 g (120 mmol) を加え、60℃でゆっくりと 15 分間攪拌した。次いで、シアン化カリウムが完全に溶解するまで少しずつ水を加え、60℃で 15 分間攪拌した。

反応終了後、反応溶液を酢酸エチル/飽和塩化アンモニウム水溶液 (2:1 (V/V)) 450 ml に注加し分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1 ~ 7:3 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 9.24 g を微黄色粉末として得た。(収率 61%)

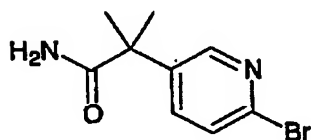
Rf 値: 0.15 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 (V/V))。

【0090】

(参考例 7)

5-(1-アミノカルボニル-1-メチルエチル)-2-ブロモピリジン (参考化合物 7-1) の合成

【化 45】



2-ブロモ-5-(1-シアノ-1-メチルエチル)ピリジン (参考化合物 1-2) 1.50 g (6.66 mmol) のジメチルスルホキシド 15 ml 溶液に、35%過酸化水素水 9.60 ml (93.3 mmol) 及び炭酸カリウム 1.86 g (13.5 mmol) を 0℃で加え、15 分間攪拌した。次いで、冷却浴をはずし、水浴下で 2 時間攪拌した。

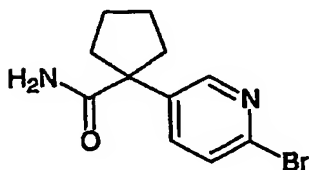
反応終了後、反応溶液を水 200 ml に注加し、1,2-ジクロロエタン 500 ml で抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮することにより、標記の化合物 1.63 g を白色粉末として得た。(収率 定量的)

Rf 値: 0.17 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

【0091】

5-(1-アミノカルボニルシクロペンチル-1-イル)-2-ブロモピリジン (参考化合物 7-2) の合成

【化 46】



2-ブロモ-5-(1-シアノシクロペンチル-1-イル)ピリジン(参考化合物1-3) 12 g (47.8 mmol) に75%ポリリン酸(ナカライテスク製) 80 gを加え、100℃で1.5時間加熱撹拌した。

反応終了後、反応溶液にトルエン200 ml、炭酸カリウム水溶液を加え水層のpHを7に調製した。生成した固体を濾取することにより、標記の化合物12.0 gを白色固体として得た。(収率93%)

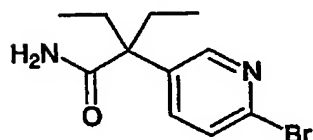
Rf値: 0.12 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1 (V/V))。

【0092】

以下、参考化合物7-2の製造方法に準じて参考化合物7-3を製造した。

5-(1-アミノカルボニル-1-エチルプロピル)-2-ブロモピリジン(参考化合物7-3)

【化47】



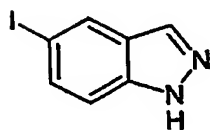
Rf値: 0.42 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1 (V/V))。

【0093】

(参考例8)

5-ヨード-1H-インダゾール(参考化合物8)の合成

【化48】



5-アミノ-1H-インダゾール25.0 g (188 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド320 ml溶液に、6N塩酸95 ml (570 mmol) を0℃で滴下し、20分間撹拌した。次いで、亜硝酸ナトリウム13.6 g (197 mmol) の水75 ml溶液を反応溶液の温度が10℃を超えないように滴下した。30分間撹拌後、ヨウ化カリウム32.8 g (198 mmol) を分割添加し、冷却浴をはずして室温まで徐々に昇温させた。

反応終了後、反応溶液を水1000 mlに注加し、水酸化ナトリウム水溶液で中和後、トルエン1500 ml、500 ml×2で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1 (V/V))に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた粗結晶に酢酸エチル50 mlを加え、加熱溶解し、n-ヘキサン300 mlを添加し、生成した沈殿物を濾取することにより、標記の化合物5.80 gを白色粉末として得た。(収率13%)

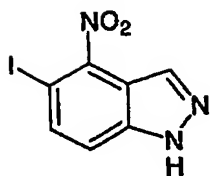
Rf値: 0.45 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1 (V/V))。

【0094】

(参考例9)

5-ヨード-4-ニトロ-1H-インダゾール(参考化合物9)の合成

## 【化 49】



5-ヨード-1H-インダゾール (参考化合物 8) 1.57 g (6.43 mmol) の濃硫酸 25 ml 溶液に、硝酸 12.5 ml を 0℃ でゆっくり滴下し、1 時間攪拌した。その後、冷却浴をはずして室温まで徐々に昇温させた。

反応終了後、反応溶液を氷水 150 ml にゆっくり注加し、水酸化ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチル 300 ml × 3 で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 0.90 g を黄色粉末として得た。(収率 48%)

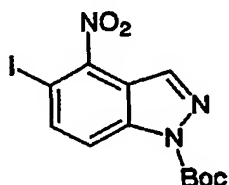
Rf 値: 0.31 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

## 【0095】

(参考例 10)

1-tert-ブトキシカルボニル-5-ヨード-4-ニトロ-1H-インダゾール (参考化合物 10) の合成

## 【化 50】



5-ヨード-4-ニトロ-1H-インダゾール (参考化合物 9) 898 mg (3.11 mmol) に N, N-ジメチルアミノピリジン 38.0 mg (0.31 mmol) 及びテトラヒドロフラン 18 ml を加えた。次いで、アルゴン気流下攪拌しながら二炭酸ジ-tert-ブチル 1.36 g (6.23 mmol) のテトラヒドロフラン 9 ml 溶液を添加し、室温で 1 時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 1.17 g を黄色粉末として得た。(収率 97%)

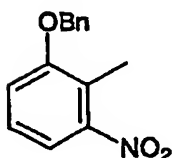
Rf 値: 0.33 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 (V/V))。

## 【0096】

(参考例 11)

2-ベンジルオキシ-6-ニトロトルエン (参考化合物 11-1) の合成

## 【化 51】



2-メチル-3-ニトロフェノール 30.6 g (200 mmol) に炭酸カリウム 41.5 g (300 mmol) 及び N, N-ジメチルホルムアミド 200 ml を加えた。次いで、アルゴン気流下攪拌しながら臭化ベンジル 23.8 ml (200 mmol) を添加し

、室温で3時間撈拌した。

反応終了後、反応溶液を水1000mlに注加し、トルエン800ml、500mlで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、標記の化合物49.3gを黄色粉末として得た。(収率定量的)

Rf値: 0.48 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 (V/V))。

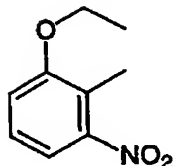
【0097】

以下、参考例11に準じて参考化合物11-2~3を製造した。

【0098】

2-エトキシ-6-ニトロトルエン (参考化合物11-2)

【化52】

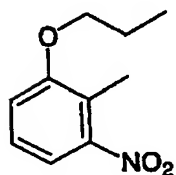


Rf値: 0.55 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1 (V/V))。

【0099】

3-n-プロポキシ-6-ニトロトルエン (参考化合物11-3)

【化53】



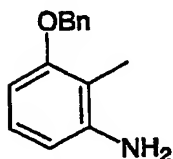
Rf値: 0.62 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 (V/V))。

【0100】

(参考例12)

3-ベンジルオキシ-2-メチルアニリン (参考化合物12) の合成

【化54】



2-ベンジルオキシ-6-ニトロトルエン (参考化合物11-1) 49.3g (203 mmol) のメタノール/酢酸溶液 (2:1 (V/V)) 600ml に、アルゴン気流下撈拌しながら、0℃で亜鉛52.3g (800 mmol) を分割添加し、1時間撈拌した。

。反応終了後、反応溶液を水1600mlに注加し、酢酸エチル1500mlで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、標記の化合物44.0gを褐色油状物として得た。(収率定量的)

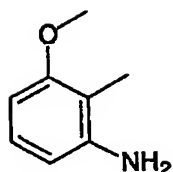
Rf値: 0.22 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 (V/V))。

【0101】

(参考例13)

3-アミノ-2-メチルアニソール (参考化合物13-1) の合成

## 【化55】



2-メチル-3-ニトロアニソール 30.7 g (184 mmol) のエタノール 300 ml 溶液に、5%パラジウム-炭素(含水) 9.98 g のエタノール 100 ml 溶液を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液をセライト(商品名)濾過し、濾液を減圧濃縮することにより、標記の化合物 25.5 g を微紫色油状物として得た。(収率定量的)

Rf 値: 0.38 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1 (V/V))。

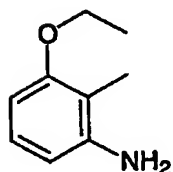
## 【0102】

以下、参考例13に準じて参考化合物13-2~3を製造した。

## 【0103】

3-エトキシ-2-メチルアニリン(参考化合物13-2)

## 【化56】

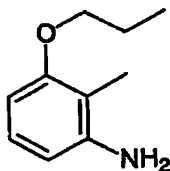


Rf 値: 0.45 (n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1 (V/V))。

## 【0104】

2-メチル-3-n-プロポキシアニリン(参考化合物13-3)

## 【化57】



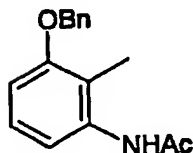
Rf 値: 0.41 (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1 (V/V))。

## 【0105】

(参考例14)

N-(3-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)アセトアミド(参考化合物14-1)の合成

## 【化58】



3-ベンジルオキシ-2-メチルアニリン(参考化合物12) 44.0 g (206 mmol) の酢酸エチル 400 ml 溶液に、無水酢酸 28.3 ml (299 mmol) を加え、加熱還流条件で30分間攪拌した。

反応終了後、反応溶液をヘキサン 2000 ml に注加し、生成した固体を濾取し、ヘキサンで洗浄することにより、標記の化合物 44.9 g を白色粉末として得た。(収率 85%)

%)

Rf 値: 0.24 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

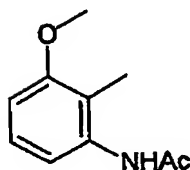
【0106】

以下、参考例 14 に準じて参考化合物 14-2~4 を製造した。

【0107】

N-(3-メトキシ-2-メチルフェニル) アセトアミド (参考化合物 14-2)

【化59】

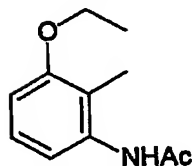


Rf 値: 0.20 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

【0108】

N-(3-エトキシ-2-メチルフェニル) アセトアミド (参考化合物 14-3)

【化60】

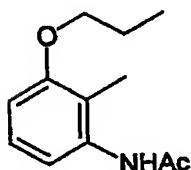


Rf 値: 0.10 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1 (V/V))。

【0109】

N-(2-メチル-3-n-プロポキシフェニル) アセトアミド (参考化合物 14-4)

【化61】



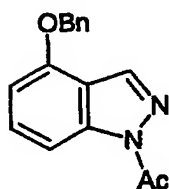
Rf 値: 0.33 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

【0110】

(参考例 15)

1-アセチル-4-ベンジルオキシ-1H-インダゾール (参考化合物 15-1) の合成

【化62】



N-(3-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル) アセトアミド (参考化合物 14-1) 25.5 g (100 mmol) に臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム 1.61 g (4.99 mmol)、酢酸カリウム 19.6 g (200 mmol) 及び酢酸エチル 450 ml を加えた。次いで、アルゴン気流下撹拌しながら無水酢酸 28.4 ml (300 mmol)、亜硝酸イソアミル 26.8 ml (200 mmol) を添加し、加熱還流条件で9時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を水 500 ml に注加し、分液した。有機層を飽和炭酸水素ナト

リウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒； $n$ -ヘキサン：酢酸エチル＝50：1～20：1（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮し、標記の化合物 17.7 g を黄色粉末として得た。（収率 66%）

Rf 値：0.41（ $n$ -ヘキサン：酢酸エチル＝4：1（V/V））。

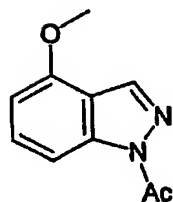
【0111】

以下、参考例 15 に準じて参考化合物 15-2～4 を製造した。

【0112】

1-アセチル-4-メトキシ-1H-インダゾール（参考化合物 15-2）

【化 63】

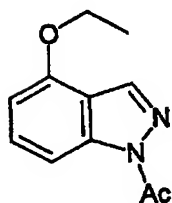


Rf 値：0.53（ $n$ -ヘキサン：酢酸エチル＝2：1（V/V））。

【0113】

1-アセチル-4-エトキシ-1H-インダゾール（参考化合物 15-3）

【化 64】

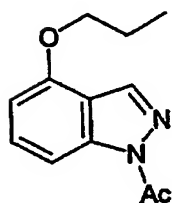


Rf 値：0.55（ $n$ -ヘキサン：酢酸エチル＝2：1（V/V））。

【0114】

1-アセチル-4-n-プロポキシ-1H-インダゾール（参考化合物 15-4）

【化 65】



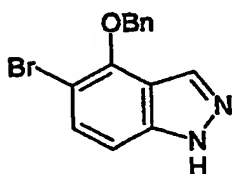
Rf 値：0.54（ $n$ -ヘキサン：酢酸エチル＝4：1（V/V））。

【0115】

（参考例 16）

4-ベンジルオキシ-5-ブロモ-1H-インダゾール（参考化合物 16-1）の合成

【化 66】



1-アセチル-4-ベンジルオキシ-1H-インダゾール (参考化合物15-1) 17.7 g (66.5 mmol) のテトラヒドロフラン330 ml 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら、0℃でN-ブロモコハク酸イミド13.0 g (73.0 mmol) を加え、30分間攪拌した。その後、室温で15時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液にメタノール300 ml、1N水酸化ナトリウム水溶液130 ml を加え、室温で30分間攪拌した。

反応終了後、反応溶液に1N塩酸水溶液を加え中和し、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル500 ml で抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=6:1~4:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮し、標記の化合物13.6 g を微橙色粉末として得た。(収率67%)

Rf 値: 0.25 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1 (V/V))。

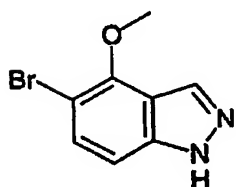
【0116】

以下、参考例16に準じて参考化合物16-2~4を製造した。

【0117】

5-プロモ-4-メトキシ-1H-インダゾール (参考化合物16-2)

【化67】

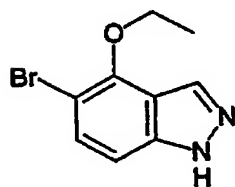


Rf 値: 0.17 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1 (V/V))。

【0118】

5-プロモ-4-エトキシ-1H-インダゾール (参考化合物16-3)

【化68】

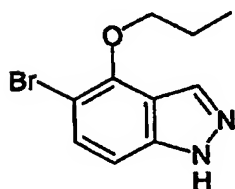


Rf 値: 0.30 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1 (V/V))。

【0119】

5-プロモ-4-n-プロポキシ-1H-インダゾール (参考化合物16-4)

【化69】



Rf 値: 0.28 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1 (V/V))。

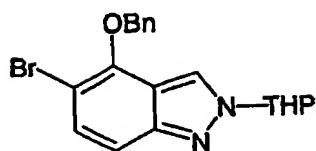
【0120】

(参考例17)

4-ベンジルオキシ-5-プロモ-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (参考化合物17-1) の合成



## 【化70】



4-ベンジルオキシ-5-ブロモ-1H-インダゾール (参考化合物16-1) 13.6 g (44.9 mmol) にピリジニウム p-トルエンスルホナート 3.39 g (13.5 mmol)、塩化メチレン 450 ml を加えた。次いで、アルゴン気流下撹拌しながら、0℃で3,4-ジヒドロ-2H-ピラン 12.3 ml (135 mmol) を添加し、30分間撹拌した。その後、室温で3時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 300 ml に注加し、分液した。有機層を10%クエン酸水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=6:1 (V/V)) に付し、高極性 (R<sub>f</sub> 値: 0.36 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1 (V/V))) の画分を減圧濃縮することにより標記の化合物 (参考化合物13) 15.5 g を橙色油状物として得た。(収率89%)

R<sub>f</sub> 値: 0.36 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1 (V/V))。

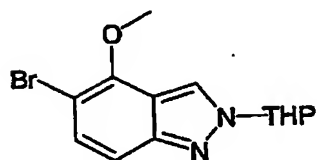
## 【0121】

以下、参考例17に準じて参考化合物17-2~6を製造した。

## 【0122】

5-ブロモ-4-メトキシ-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (参考化合物17-2)

## 【化71】

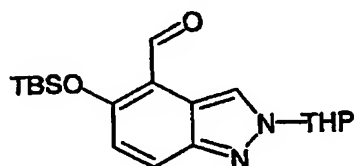


R<sub>f</sub> 値: 0.27 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1 (V/V))。

## 【0123】

5-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-4-ホルミル-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (参考化合物17-3)

## 【化72】

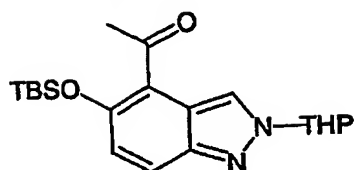


R<sub>f</sub> 値: 0.15 (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1 (V/V))。

## 【0124】

5-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-4-メチルカルボニル-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (参考化合物17-4)

## 【化 7 3】



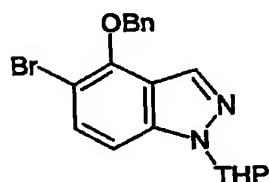
R f 値: 0.37 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))

## 【0125】

(参考例 18)

4-ベンジルオキシ-5-プロモ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール (参考化合物 18-1) の合成

## 【化 7 4】



(参考例 17) において、低極性 (R f 値: 0.52 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))) の画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 (参考化合物 14) 1.18 g を黄色油状物として得た。(収率 7%)

R f 値: 0.52 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

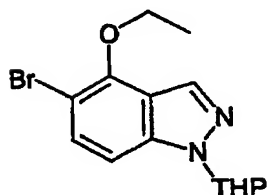
## 【0126】

以下、参考例 18 に準じて参考化合物 18-2 ~ 3 を製造した。

## 【0127】

5-プロモ-4-エトキシ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール (参考化合物 18-2)

## 【化 7 5】

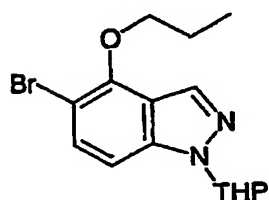


R f 値: 0.60 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

## 【0128】

5-プロモ-3-n-プロポキシ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール (参考化合物 18-3)

## 【化 7 6】



R f 値: 0.50 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

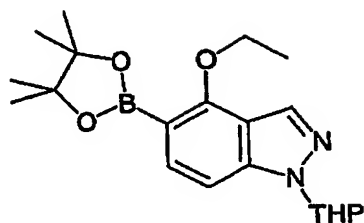
## 【0129】

(参考例 19)

4-エトキシ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-5-(4,4,5,5-テトラ

メチル [1, 3, 2] ジオキサボロラニル) - 1H-インダゾール (参考化合物 19-1) の合成

【化 77】



5-ブromo-4-エトキシ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール (参考化合物 18-2) 1.95 g (6.00 mmol) にジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム 842 mg (1.20 mmol)、1,4-ジオキサン 30 ml を加えた。次いで、アルゴン気流下撹拌しながらトリエチルアミン 2.51 ml (18.0 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル [1, 3, 2] ジオキサボロラン 2.61 ml (18.0 mmol) を添加し、100℃で4時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を水 100 ml に注加し、トルエン 200 ml で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 15:1 ~ 10:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 1.30 g を黄色油状物として得た。(収率 58%)

Rf 値: 0.32 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 (V/V))。

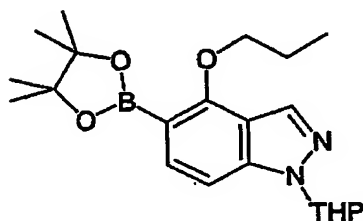
【0130】

以下、参考例 19 に準じて参考化合物 19-2 を製造した。

【0131】

4-n-プロポキシ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル [1, 3, 2] ジオキサボロラニル)-1H-インダゾール (参考化合物 19-2) の合成

【化 78】



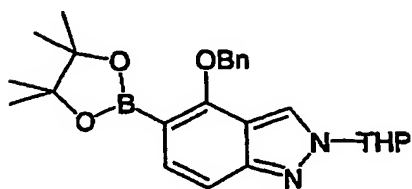
Rf 値: 0.31 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 (V/V))。

【0132】

(参考例 20)

4-ベンジルオキシ-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル [1, 3, 2] ジオキサボロラニル)-2H-インダゾール (参考化合物 20-1) の合成

【化 79】



4-ベンジルオキシ-5-ブromo-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (参考化合物 17-1) 3.52 g (9.08 mmol) に 1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン パラジウム (II) クロライド 塩化メチレン付加物 (1:1) 2.57 g (3.15 mmol)、酢酸カリウム 1.85 g (18.9 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン 4.80 g (18.9 mmol) 及びジメチルスルホキシド 60 ml を加え、アルゴン気流下 80℃ で 5 時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液を水 300 ml に注加し、トルエン 300 ml で抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; トルエン: 酢酸エチル = 19:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 1.31 g を淡褐色粉末として得た。(収率 33%)

Rf 値: 0.37 (トルエン: 酢酸エチル = 19:1 (V/V))。

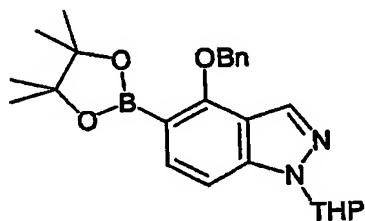
【0133】

以下、参考例 20 に準じて参考化合物 20-2 ~ 3 を製造した。

【0134】

4-ベンジルオキシ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル [1, 3, 2] ジオキサボロラニル)-1H-インダゾール (参考化合物 20-2)

【化 80】

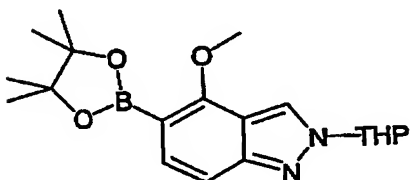


Rf 値: 0.33 (トルエン: 酢酸エチル = 9:1 (V/V))。

【0135】

4-メトキシ-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル [1, 3, 2] ジオキサボロラニル)-2H-インダゾール (参考化合物 20-3)

【化 81】



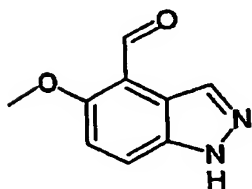
Rf 値: 0.20 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

【0136】

(参考例 21)

4-ホルミル-5-メトキシ-1H-インダゾール (参考化合物 21) の合成

【化 82】



5-メトキシ-1H-インダゾール (R. A. Bartsch et al. ジャ

出証特 2004-3115803

ーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (J. Heterocyclic Chem.), 21, 1063 (1984) 参照) 25 g (169 mmol) の塩化メチレン 500 ml 溶液に、アルゴン気流下塩化アルミニウム 45 g (337 mmol) を加え、室温下 30 分間攪拌した。0℃に冷却し、ジクロロメチルメチルエーテル 17.5 ml (193 mmol) を 20 分間かけて滴下し、そのまま 2 時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液に 0℃でメタノール/水混合溶液 (1:1 (V/V)) 300 ml をゆっくりと注加した。生成した固体を濾取、クロロホルム洗浄した後、得られた固体にクロロホルム 300 ml、メタノール 150 ml、飽和重曹水溶液 150 ml を加え、1 時間室温下攪拌した。クロロホルムで抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。生成した固体を濾取、クロロホルムで洗浄することにより、標記の化合物 7.2 g を緑色固体として得た。(収率 24%)

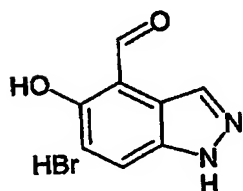
Rf 値: 0.50 (酢酸エチル)。

【0137】

(参考例 22)

4-ホルミル-5-ヒドロキシ-1H-インダゾール 1 臭化水素酸塩 (参考化合物 22)

【化 83】



4-ホルミル-5-メトキシ-1H-インダゾール (参考化合物 21) 10.1 g (57.3 mmol) の塩化メチレン 50 ml 溶液に、三臭化ホウ素 25 g (100 mmol) の塩化メチレン 50 ml 溶液を加え、室温下 2 時間攪拌した。1.0 M 三臭化ホウ素/塩化メチレン溶液 50 ml を追加し、室温下 7 時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液を 0℃に冷却し、メタノールをゆっくりと加えた。減圧濃縮後、ジエチルエーテル/メタノール=9/1 (V/V) を加え、生成した固体を濾取することにより、標記の化合物 11.2 g を灰白色固体として得た。(収率 81%)

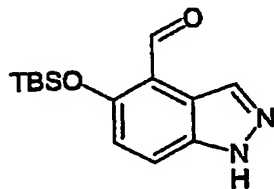
Rf 値: 0.35 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=100:10:1 (V/V/V))。

【0138】

(参考例 23)

5-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-4-ホルミル-1H-インダゾール (参考化合物 23-1) の合成

【化 84】



4-ホルミル-5-ヒドロキシ-1H-インダゾール 1 臭化水素酸塩 (参考化合物 22) 955 mg (3.93 mmol) のテトラヒドロフラン 15 ml 溶液を 0℃に冷却し、ジイソプロピルエチルアミン 1.5 ml (8.61 mmol)、tert-ブチルジメチルシリルクロリド 700 mg (4.64 mmol) を加え、室温下終夜攪拌した。

反応終了後、反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1～1：1（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 964 mg を白色固体として得た。（収率 88%）

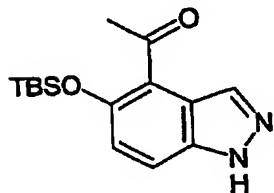
Rf 値：0.42（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1（V/V））。

【0139】

以下、参考例 23 に準じて、参考化合物 23-2 を合成した。

5-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-4-メチルカルボニル-1H-インダゾール（参考化合物 23-2）

【化 85】



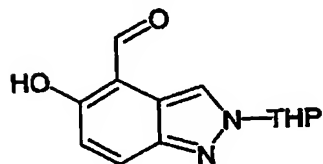
Rf 値：0.28（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1（V/V））。

【0140】

（参考例 24）

4-ホルミル-5-ヒドロキシ-2-（テトラヒドロピラン-2-イル）-2H-インダゾール（参考化合物 24-1）の合成

【化 86】



5-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-4-ホルミル-2-（テトラヒドロピラン-2-イル）-2H-インダゾール（参考化合物 17-3）10.1 g（28.0 mmol）のテトラヒドロフラン 150 ml 溶液を 0℃ に冷却し、1.0 M テトラブチルアンモニウムフルオリド／テトラヒドロフラン溶液 34 ml（34.0 mmol）を加え 1.5 時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液に水を加えクロロホルムで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝6：1～3：2（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 964 mg を白色泡状物として得た。（収率 65%）

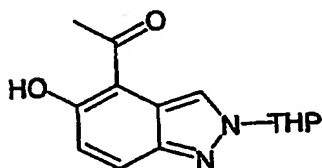
Rf 値：0.10（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1（V/V））。

【0141】

以下、参考例 24 の方法に準じて、参考化合物 24-2 を合成した。

5-ヒドロキシ-4-メチルカルボニル-2-（テトラヒドロピラン-2-イル）-2H-インダゾール（参考化合物 24-2）

【化 87】



Rf 値: 0.28 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

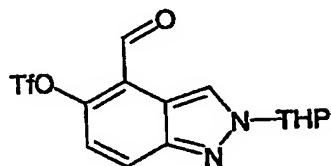
【0142】

(参考例 25)

4-ホルミル-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)

-5-(トリフルオロメタンスルホンilオキシ)-2H-インダゾール (参考化合物 25-1) の合成

【化 88】



4-ホルミル-5-ヒドロキシ-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (参考化合物 24-1) 4.5 g (18.3 mmol) の塩化メチレン 100 ml 溶液に、アルゴン気流下 N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) 9.8 g (27.4 mmol)、トリエチルアミン 15 ml (108 mmol) を加え、室温下 1 時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液に水を加えクロロホルムで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 6:1 ~ 4:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 964 mg を白色固体として得た。(収率 87%)

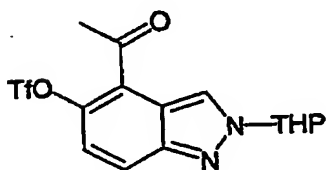
Rf 値: 0.30 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 (V/V))。

【0143】

以下、参考例 25 の方法に準じて、参考化合物 25-2 を合成した。

4-メチルカルボニル-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-5-(トリフルオロメタンスルホンilオキシ)-2H-インダゾール (参考化合物 25-2)

【化 89】



Rf 値: 0.74 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

【0144】

(参考例 26)

5-ヒドロキシ-4-メチルカルボニル-1H-インダゾール (参考化合物 26) の合成

【化 90】



5-メトキシ-1H-インダゾール 10 g (67 mmol) の 1,2-ジクロロエタン 200 ml 溶液に、アルゴン気流下室温で塩化アルミニウム 30 g (220 mmol) を加え、30 分間撹拌した。次いで室温で塩化アセチル 12 ml (170 mmol) を加え、60℃で 2.5 時間撹拌した。

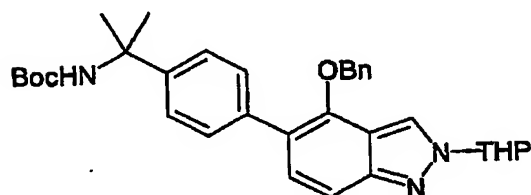
反応終了後、反応溶液を放冷し、水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣をクロロホルムで洗浄することにより、標記の化合物3.6gを黄色固体として得た。(収率30%) Rf値: 0.14 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1 (V/V))。

【0145】

(実施例1)

4-ベンジルオキシ-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール(化合物1-1)の合成

【化91】



4-ベンジルオキシ-5-ブロモ-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール(参考化合物17-1) 7.75g (20.0mmol) に1-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラニル)ベンゼン(参考化合物4) 10.8g (29.9mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 2.31g (2.00mmol)、1,2-ジメトキシエタン 175ml 及び2M炭酸ナトリウム水溶液 70ml を加え、アルゴン気流下、加熱還流条件で3時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液を水 200ml に注加し、酢酸エチル 500ml で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル=4:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮し、標記の化合物 9.96g を黄色粉末として得た。(収率92%)

Rf値: 0.27 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1 (V/V))。

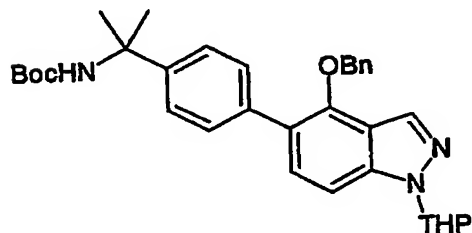
【0146】

以下、実施例1に準じて化合物1-2~13を製造した。

【0147】

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ベンジルオキシ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール(化合物1-2)

【化92】



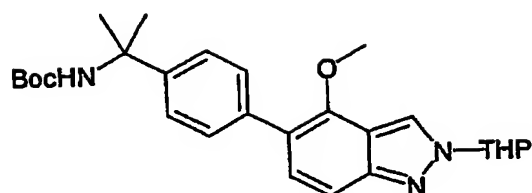
Rf値: 0.40 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1 (V/V))。

【0148】

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-メトキシ-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール(化合物1-3)



## 【化93】

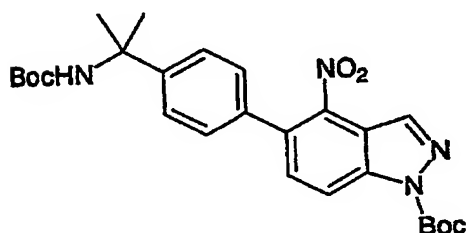


Rf 値: 0.44 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

## 【0149】

1-tert-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ニトロ-1H-インダゾール (化合物 1-4)

## 【化94】

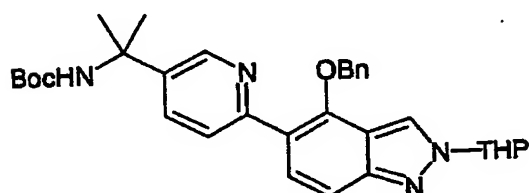


Rf 値: 0.40 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

## 【0150】

4-ベンジルオキシ-5-[5-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (化合物 1-5)

## 【化95】

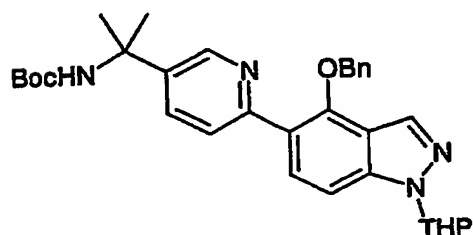


Rf 値: 0.31 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

## 【0151】

4-ベンジルオキシ-5-[5-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール (化合物 1-6)

## 【化96】

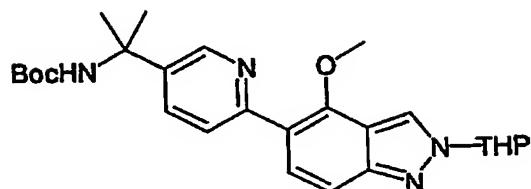


Rf 値: 0.25 (トルエン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

## 【0152】

5-[5-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)-ピリジン

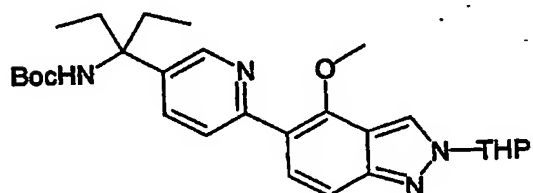
－2－イル]－4－メトキシ－2－（テトラヒドロピラン－2－イル）－2H－インダゾール（化合物1－7）  
【化97】



R<sub>f</sub> 値: 0.37 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2 (V/V))。

【0153】

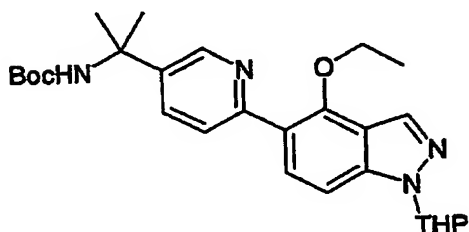
5－[5－（1-tert-ブトキシカルボニルアミノ－1－エチルプロピル）ピリジン－2－イル]－4－メトキシ－2－（テトラヒドロピラン－2－イル）－2H－インダゾール（化合物1－8）  
【化98】



R<sub>f</sub> 値: 0.20 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

【0154】

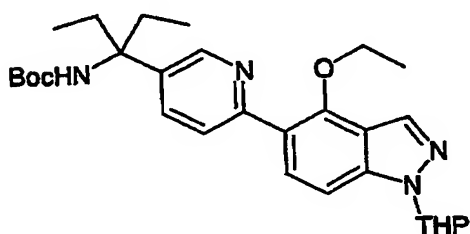
5－[5－（1-tert-ブトキシカルボニルアミノ－1－メチルエチル）ピリジン－2－イル]－4－エトキシ－1－（テトラヒドロピラン－2－イル）－1H－インダゾール（化合物1－9）  
【化99】



R<sub>f</sub> 値: 0.13 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

【0155】

5－[5－（1-tert-ブトキシカルボニルアミノ－1－エチルプロピル）－ピリジン－2－イル]－4－エトキシ－1－（テトラヒドロピラン－2－イル）－1H－インダゾール（化合物1－10）  
【化100】

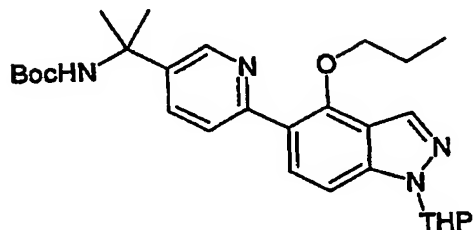


R<sub>f</sub> 値: 0.15 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

## 【0156】

5-[5-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-エチルプロピル)ピリジン-2-イル]-4-n-プロポキシ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール (化合物 1-11)

## 【化101】

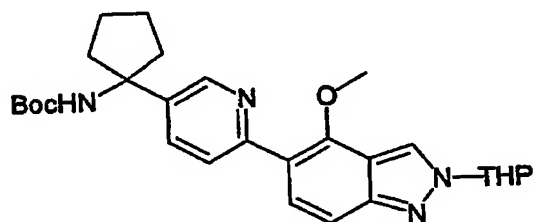


Rf 値: 0.34 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

## 【0157】

5-[5-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロペンチル-1-イル)ピリジン-2-イル]-4-メトキシ-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (化合物 1-12)

## 【化102】

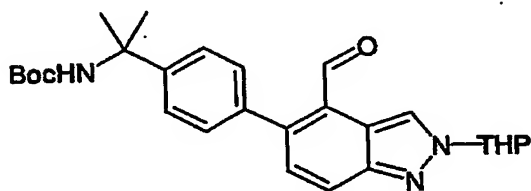


Rf 値: 0.33 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2 (V/V))。

## 【0158】

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ホルミル-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (実施例 1-13)

## 【化103】

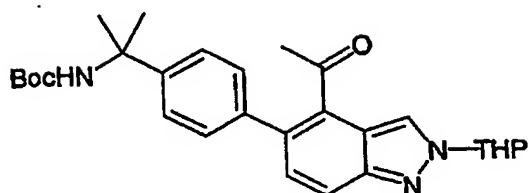


Rf 値: 0.46 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

## 【0159】

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-メチルカルボニル-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (参考化合物 1-14)

## 【化104】



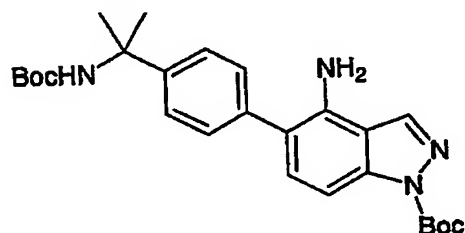
Rf 値: 0.46 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

## 【0160】

(実施例2)

4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール (化合物2) の合成

## 【化105】



1-tert-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ニトロ-1H-インダゾール (化合物1-4) 336 mg (0.68 mmol) に1, 4-ジオキサン 10 ml、エタノール 20 ml を加え、5%パラジウム-炭素 (含水) 672 mg を添加し、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 225 mg を白色粉末として得た。(収率 81%)

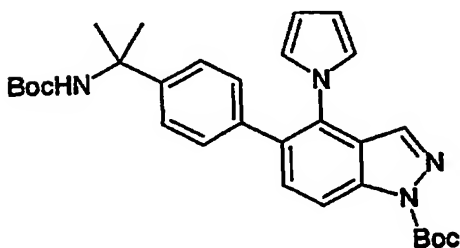
Rf 値: 0.45 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

## 【0161】

(実施例3)

1-tert-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピロール-1-イル)-1H-インダゾール (化合物3) の合成

## 【化106】



4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール (化合物2) 20 mg (0.043 mmol) にメタノール 2.0 ml、酢酸 2.0 ml 及び2, 5-ジメトキシテトラヒドロフラン 500 μl を加え、60℃で30分間加熱攪拌した。

反応終了後、反応溶液を水 20 ml に注加し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチル 50 ml で抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1 ~ 2 : 1 (V/V)）に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮し、標記の化合物 23 mg を黄色油状物として得た。（収率定量的）

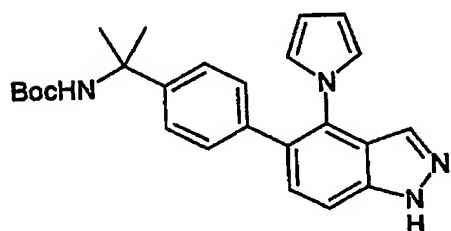
Rf 値：0.49（*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 (V/V)）。

【0162】

（実施例 4）

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピロール-1-イル)-1H-インダゾール（化合物 4）の合成

【化 107】



1-tert-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピロール-1-イル)-1H-インダゾール（化合物 3）112 mg（0.217 mmol）にメタノール 5.0 ml、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.5 ml を加え、室温で 30 分間攪拌した。

反応終了後、反応溶液を 10% クエン酸水溶液に注加し、クロロホルム 100 ml で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣に *n*-ヘキサン 20 ml を加え、生成した固体を濾取することにより、標記の化合物 84 mg を白色粉末として得た。（収率 93%）

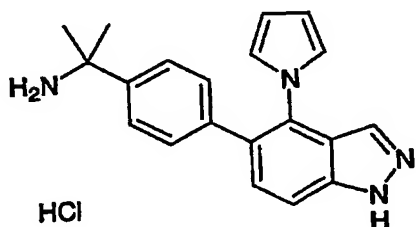
Rf 値：0.40（*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 (V/V)）。

【0163】

（実施例 5）

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピロール-1-イル)-1H-インダゾール 塩酸塩（化合物 5-1）の合成

【化 108】



5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピロール-1-イル)-1H-インダゾール（化合物 4）80 mg（0.19 mmol）に 1,4-ジオキサン 2 ml、メタノール 2 ml 及び 4 N 塩化水素 / 1,4-ジオキサン溶液 6 ml を加え、アルゴン気流下、室温で 1.5 時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣に 1,4-ジオキサンを加え、生成した沈殿物を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより、標記の化合物の塩酸塩 60 mg を微紫色粉末として得た。（収率 80%）

Rf 値：0.44（クロロホルム：メタノール：28% アンモニア水 = 5 : 1 : 0.01 (V/V/V)）。

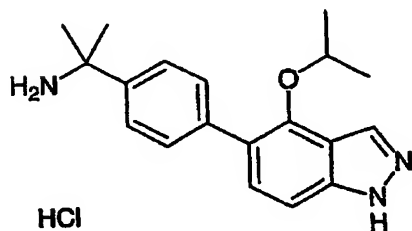
【0164】

以下、実施例 5 に準じて化合物 5-2~29 を製造した。

【0165】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-イソプロポキシ-1H-インダゾール 塩酸塩 (化合物 5-2)

【化109】



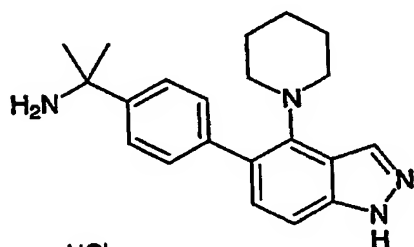
HCl

Rf 値: 0.39 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=5:1:0.01 (V/V/V))。

【0166】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピペリジン-1-イル)-1H-インダゾール 塩酸塩 (化合物 5-3)

【化110】



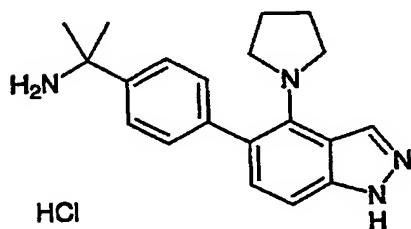
HCl

Rf 値: 0.46 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=5:1:0.01 (V/V/V))。

【0167】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール 塩酸塩 (化合物 5-4)

【化111】



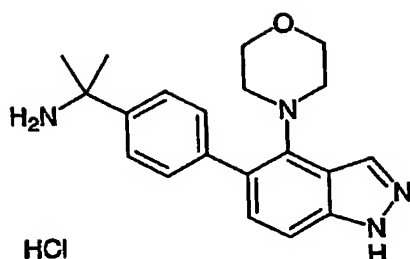
HCl

Rf 値: 0.44 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=5:1:0.01 (V/V/V))。

【0168】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(モルホリン-4-イル)-1H-インダゾール 塩酸塩 (化合物 5-5)

## 【化 112】

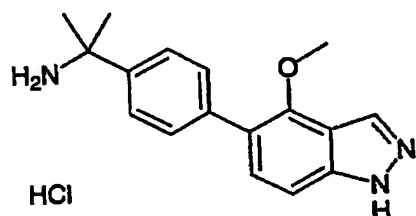


Rf 値: 0.39 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

## 【0169】

5- [4- (1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] -4-メトキシ-1H-インダゾール 塩酸塩 (化合物 5-6)

## 【化 113】

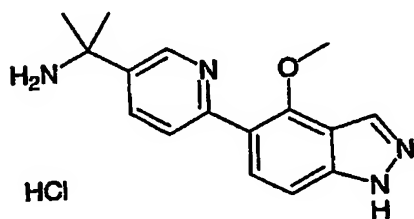


Rf 値: 0.34 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

## 【0170】

5- [5- (1-アミノ-1-メチルエチル) ピリジン-2-イル] -4-メトキシ-1H-インダゾール 塩酸塩 (化合物 5-7)

## 【化 114】

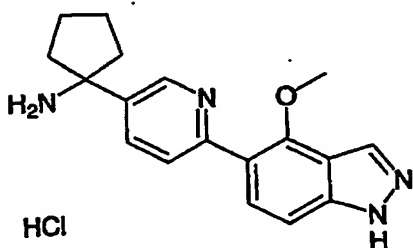


Rf 値: 0.32 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

## 【0171】

5- [5- (1-アミノシクロペンチル-1-イル) ピリジン-2-イル] -4-メトキシ-1H-インダゾール 塩酸塩 (化合物 5-8)

## 【化 115】



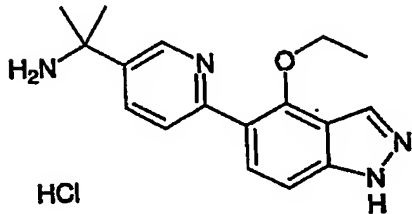
Rf 値: 0.41 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01

(V/V/V) )。

【0172】

5-[5-(1-アミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-4-エトキシ-1H-インダゾール 塩酸塩 (化合物5-9)

【化116】



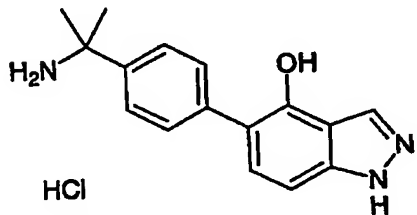
HCl

Rf値: 0.48 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=5:1:0.01 (V/V/V))。

【0173】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-1H-インダゾール 塩酸塩 (化合物5-10)

【化117】



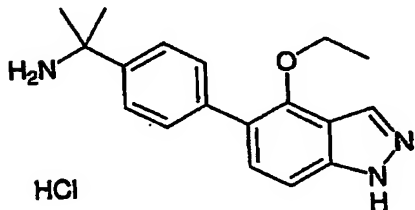
HCl

Rf値: 0.12 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=5:1:0.01 (V/V/V))。

【0174】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-エトキシ-1H-インダゾール 塩酸塩 (化合物5-11)

【化118】



HCl

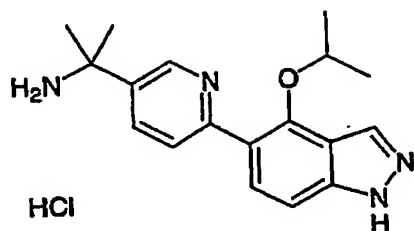
Rf値: 0.34 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=5:1:0.01 (V/V/V))。

【0175】

5-[5-(1-アミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-4-イソプロポキシ-1H-インダゾール 塩酸塩 (化合物5-12)



【化119】

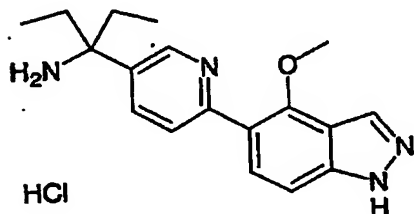


Rf値: 0.48 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

【0176】

5-[5-(1-アミノ-1-エチルプロピル)ピリジン-2-イル]-4-メトキシ-1H-インダゾール 塩酸塩 (化合物5-13)

【化120】

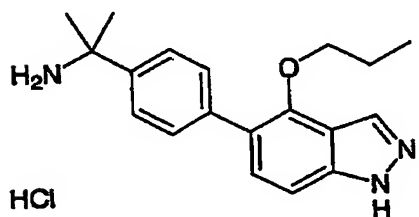


Rf値: 0.41 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

【0177】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-プロポキシ-1H-インダゾール 塩酸塩 (化合物5-14)

【化121】

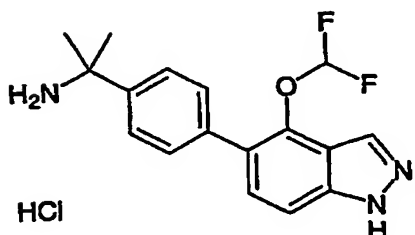


Rf値: 0.41 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

【0178】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ジフルオロメトキシ-1H-インダゾール 塩酸塩 (化合物5-15)

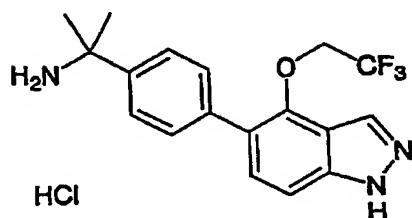
【化122】



Rf値: 0.32 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

【0179】

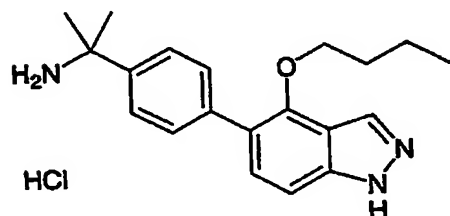
5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(2,2,2-トリフル  
 オロエトキシ)-1H-インダゾール 塩酸塩 (化合物 5-16)  
 【化123】



Rf 値: 0.35 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=5:1:0.01  
 (V/V/V))。

【0180】

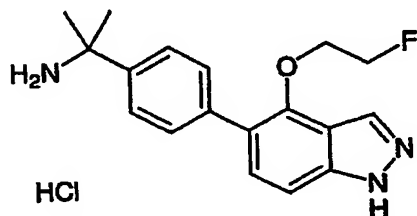
5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ブトキシ-1H-インダ  
 ザール 塩酸塩 (化合物 5-17)  
 【化124】



Rf 値: 0.36 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=5:1:0.01  
 (V/V/V))。

【0181】

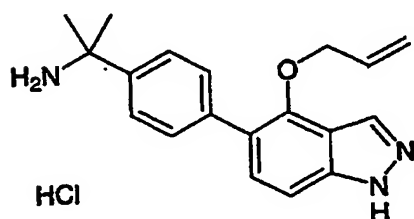
5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(2-フルオロエトキシ  
 )-1H-インダゾール 塩酸塩 (化合物 5-18)  
 【化125】



Rf 値: 0.31 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=5:1:0.01  
 (V/V/V))。

【0182】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-アリルオキシ-1H-イ  
 ンダゾール 塩酸塩 (化合物 5-19)  
 【化126】



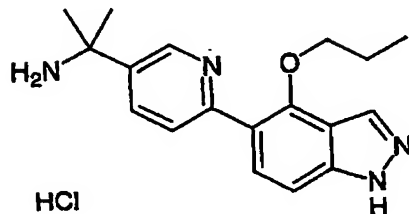
Rf 値: 0.33 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=5:1:0.01

(V/V/V) )。

【0183】

5- [5- (1-アミノ-1-メチルエチル) ピリジン-2-イル] -4-プロポキシ-  
1H-インダゾール 塩酸塩 (化合物 5-20)

【化127】



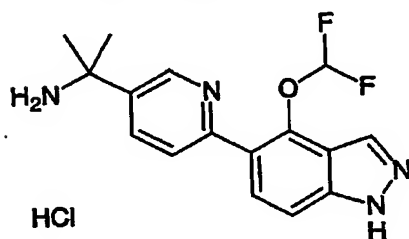
HCl

Rf値: 0.38 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01  
(V/V/V) )。

【0184】

5- [5- (1-アミノ-1-メチルエチル) ピリジン-2-イル] -4-ジフルオロメ  
トキシ-1H-インダゾール 塩酸塩 (化合物 5-21)

【化128】



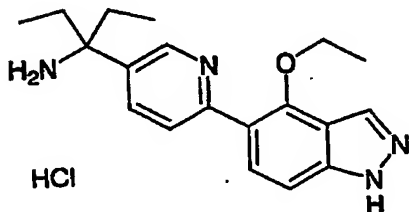
HCl

Rf値: 0.37 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01  
(V/V/V) )。

【0185】

5- [5- (1-アミノ-1-エチルプロピル) ピリジン-2-イル] -4-エトキシ-  
1H-インダゾール 塩酸塩 (化合物 5-22)

【化129】



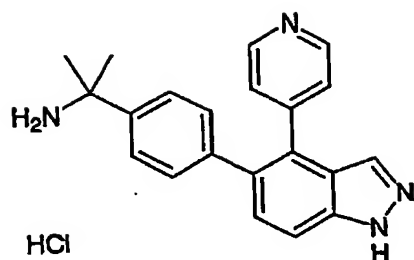
HCl

Rf値: 0.49 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01  
(V/V/V) )。

【0186】

5- [4- (1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] -4-ピリジン-4-イル-1  
H-インダゾール 塩酸塩 (化合物 5-23)

【化130】

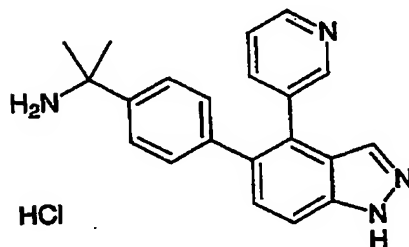


Rf値: 0.31 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

【0187】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール 塩酸塩 (化合物5-24)

【化131】

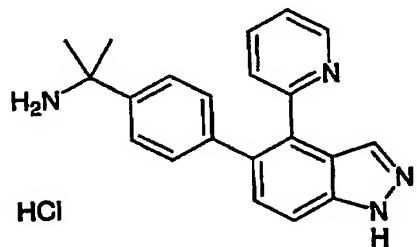


Rf値: 0.32 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

【0188】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピリジン-2-イル)-1H-インダゾール 塩酸塩 (化合物5-25)

【化132】

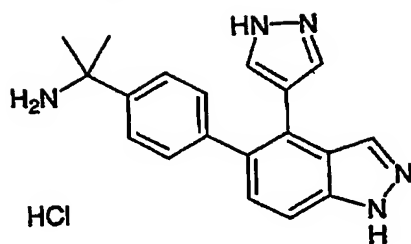


Rf値: 0.28 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

【0189】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール 塩酸塩 (化合物5-26)

## 【化133】

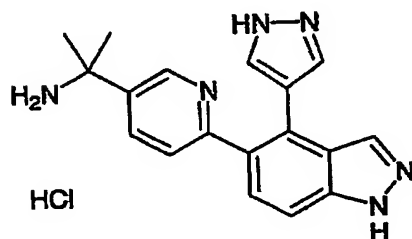


R<sub>f</sub> 値: 0.15 (クロロホルム: メタノール: 28% アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

## 【0190】

5-〔5-(1-アミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル〕-4-(ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール 塩酸塩 (化合物 5-27)

## 【化134】

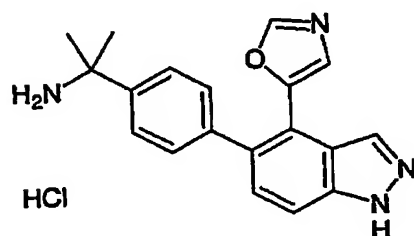


R<sub>f</sub> 値: 0.17 (クロロホルム: メタノール: 28% アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

## 【0191】

5-〔4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル〕-4-(オキサゾール-4-イル)-1H-インダゾール 2塩酸塩 (化合物 5-28)

## 【化135】

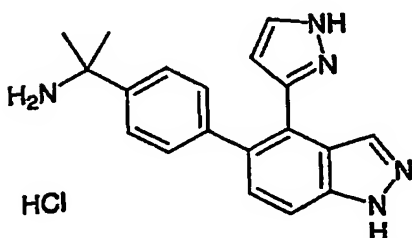


R<sub>f</sub> 値: 0.27 (クロロホルム: メタノール: 28% アンモニア水 = 100:10:1 (V/V/V))。

## 【0192】

5-〔4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル〕-4-(ピラゾール-3-イル)-1H-インダゾール 3塩酸塩 (化合物 5-29)

## 【化136】



R<sub>f</sub> 値: 0.15 (クロロホルム: メタノール: 28% アンモニア水 = 100:10:1

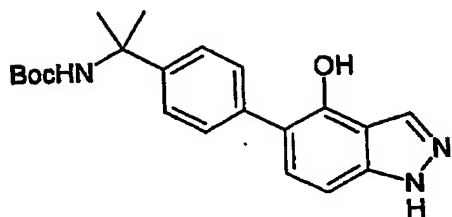
(V/V/V) )。

【0193】

(実施例6)

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-1H-インダゾール(化合物6)の合成

【化137】



4-ベンジルオキシ-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール(化合物1-1) 2.17 g (4.01 mmol) に1,4-ジオキサン15 ml、エタノール30 mlを加え、5%パラジウム-炭素(含水) 1.00 gのエタノール10 ml溶液を添加し、水素雰囲気下、室温で8時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣にテトラヒドロフラン30 ml、エタノール30 mlを加え、5%パラジウム-炭素(含水) 1.10 gのエタノール10 ml溶液を添加し、水素雰囲気下、室温で16時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣にテトラヒドロフランを加え溶解させた後、n-ヘキサンを加え、生成した沈殿物を濾取し、n-ヘキサンで洗浄することにより、標記の化合物1.14 gを白色粉末として得た。(収率78%)

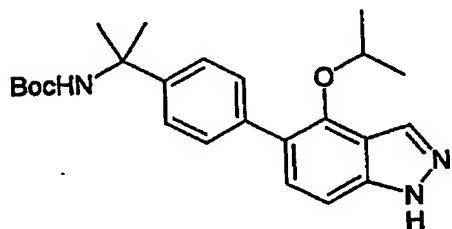
Rf値: 0.25 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1 (V/V))。

【0194】

(実施例7)

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-イソプロポキシ-1H-インダゾール(化合物7-1)の合成

【化138】



5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-1H-インダゾール(化合物6) 256 mg (0.697 mmol) に炭酸カリウム289 mg (2.09 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド5 mlを加えた。次いで、アルゴン気流下撹拌しながら、ヨウ化イソプロピル118 mg (0.694 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド1 ml溶液を添加し、室温で18時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を水50 mlに注加し、酢酸エチル50 mlで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル=4:1 (V/V))に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた粗結晶にテトラヒドロフランを加え溶解させた後、n-ヘキサンを加え、生成した沈殿物を濾取し、n-ヘキサンで洗浄することにより、標記の化合物173 mgを微橙色粉末として

得た。(収率 61%)

Rf 値: 0.41 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

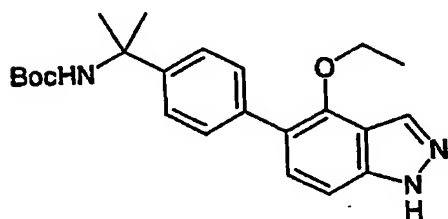
【0195】

以下、実施例 7 に準じて化合物 7-2~8 を製造した。

【0196】

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]  
-4-エトキシ-1H-インダゾール (化合物 7-2)

【化139】

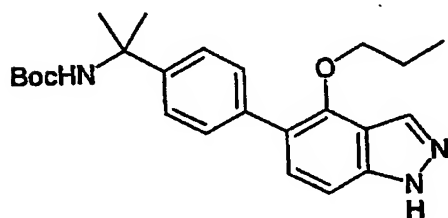


Rf 値: 0.37 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

【0197】

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]  
-4-n-プロポキシ-1H-インダゾール (化合物 7-3)

【化140】

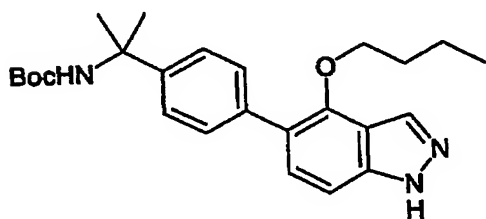


Rf 値: 0.37 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

【0198】

4-n-ブトキシ-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル  
エチル)フェニル]-1H-インダゾール (化合物 7-4)

【化141】

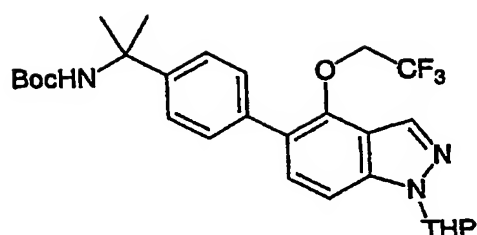


Rf 値: 0.50 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

【0199】

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]  
-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)  
-1H-インダゾール (化合物 7-5)

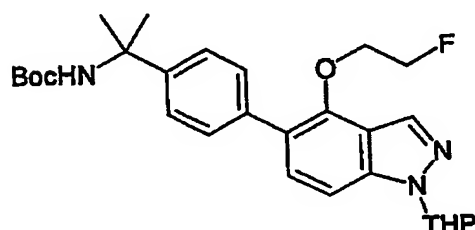
【化142】

R<sub>f</sub> 値: 0.43 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

【0200】

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(2-フルオロエトキシ)-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール (化合物 7-6)

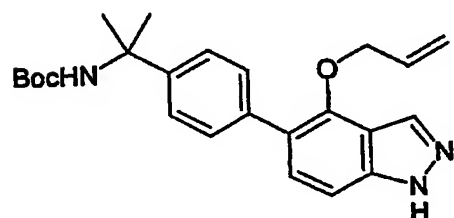
【化143】

R<sub>f</sub> 値: 0.34 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

【0201】

4-アリルオキシ-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール (化合物 7-7)

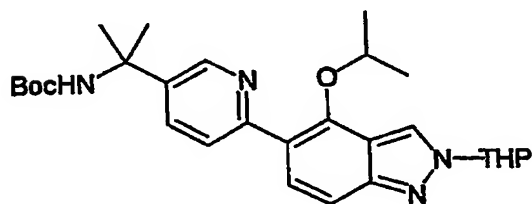
【化144】

R<sub>f</sub> 値: 0.50 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

【0202】

5-[5-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)-ピリジン-2-イル]-4-イソプロポキシ-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (化合物 7-8)

【化145】

R<sub>f</sub> 値: 0.27 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

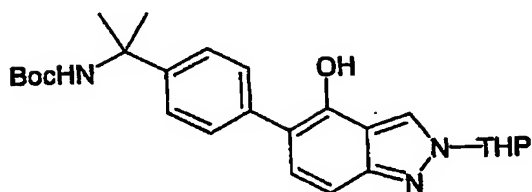
【0203】

(実施例 8)



5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール(化合物8)の合成

## 【化146】



4-ベンジルオキシ-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール(化合物1-1) 2.71g (5.00mmol)のテトラヒドロフラン15ml、エタノール15ml溶液に、ピリジン0.81ml (10.0mmol)、5%パラジウム炭素(含水)1.18gのエタノール10ml溶液を加え、水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。その後、5%パラジウム炭素(含水)600mgのエタノール5ml溶液を加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液をセライト濾過し、濾液に10重量%クエン酸水溶液100mlを加え、酢酸エチル300mlで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮することにより標記の化合物2.16gを微桃色粉末として得た。(収率96%)

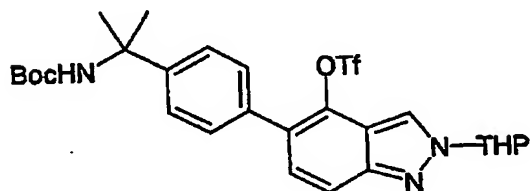
Rf値: 0.30 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1 (V/V))。

## 【0204】

(実施例9)

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-4-トリフルオロメタンスルホンオキシ-2H-インダゾール(化合物9-1)の合成

## 【化147】



5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール(化合物8) 2.16g (4.78mmol)の塩化メチレン50ml溶液に、0℃でトリエチルアミン3.33ml (23.9mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸無水物1.61ml (9.57mmol)を加え、30分間攪拌した。さらに室温で1時間攪拌した後、トリエチルアミン1.66ml (11.9mmol)、無水トリフルオロメタンスルホン酸0.40ml (2.38mmol)を加え、1時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注加し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル=5:1 (V/V))に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮し、標記の化合物795mgを白色泡状物として得た。(収率28%)

Rf値: 0.32 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1 (V/V))。

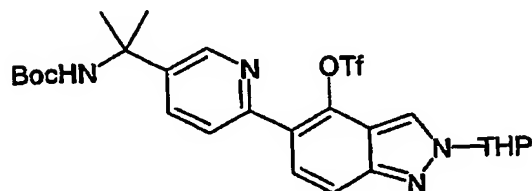
## 【0205】

以下、実施例 9 に準じて化合物 9-2 を製造した。

【0206】

5-[5-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2H-インダゾール (化合物 9-2)

【化148】



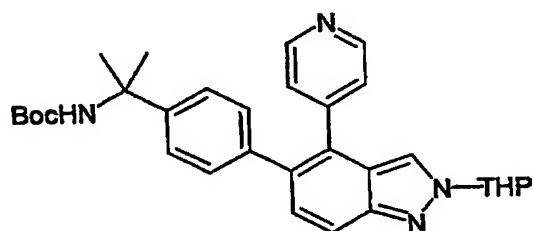
R<sub>f</sub> 値: 0.56 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2 (V/V))。

【0207】

(実施例 10)

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピリジン-4-イル)-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (化合物 10-1) の合成

【化149】



5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2H-インダゾール (化合物 9) 300 mg (0.514 mmol) に 4-(4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラニル)ピリジン 211 mg (1.03 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 119 mg (0.103 mmol)、1,2-ジメトキシエタン 5 ml 及び 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 2 ml を加え、アルゴン気流下、加熱還流条件で 1 時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を水 50 ml に注加し、酢酸エチル 100 ml で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 ~ 1:1 ~ 1:2 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮し、標記の化合物 236 mg を微橙色粉末として得た。(収率 90%)

R<sub>f</sub> 値: 0.34 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2 (V/V))。

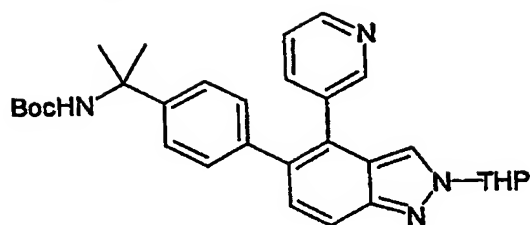
【0208】

以下、実施例 10 に準じて化合物 10-2 ~ 5 を製造した。

【0209】

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピリジン-3-イル)-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (化合物 10-2)

## 【化150】

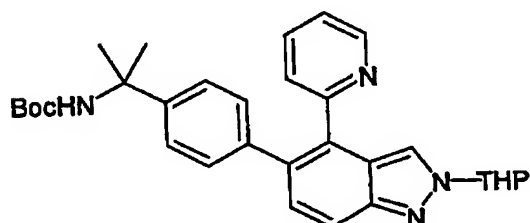


R<sub>f</sub> 値: 0.19 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

## 【0210】

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピリジン-2-イル)-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (化合物10-3)

## 【化151】

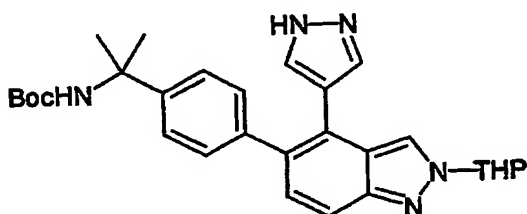


R<sub>f</sub> 値: 0.29 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

## 【0211】

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピラゾール-4-イル)-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (化合物10-4)

## 【化152】

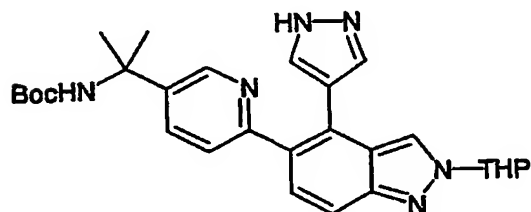


R<sub>f</sub> 値: 0.20 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2 (V/V))。

## 【0212】

5-[5-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-4-(ピラゾール-4-イル)-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (化合物10-5)

## 【化153】



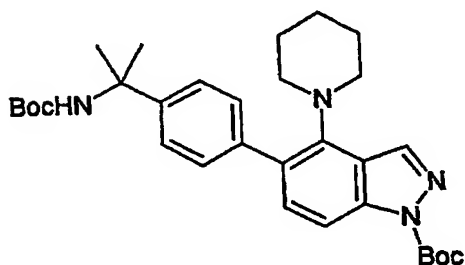
R<sub>f</sub> 値: 0.22 (酢酸エチル)

## 【0213】

(実施例11)

1-tert-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピペリジン-1-イル)-1H-インダゾール (化合物 11-1)

【化 154】



4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール (化合物 2) 160 mg (0.343 mmol) のエタノール 30 ml 溶液に、5%パラジウム-炭素 (含水) 320 mg のエタノール 3 ml 溶液、50%グルタルアルデヒド水溶液 6.87 ml を加え、水素雰囲気下、室温で 5 時間攪拌した。その後、50%グルタルアルデヒド水溶液 3.44 ml を加え、水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に水を加え、生成した固体を濾取し、水で洗浄した。得られた粉末をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=6:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮し、標記の化合物 163 mg を白色泡状物として得た。(収率 89%)

Rf 値: 0.38 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1 (V/V))。

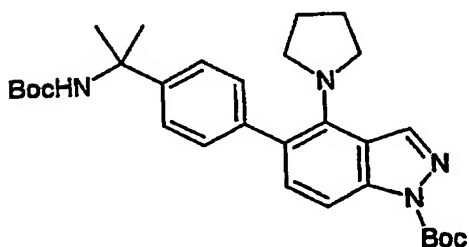
【0214】

以下、実施例 11 に準じて化合物 11-2~3 を製造した。ただし、50%グルタルアルデヒド水溶液のかわりに、化合物 11-2 では、スクシナルデヒド (A. R. K a t r i t z k y e t a l. ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. O r g. C h e m. ), 65, 3683 (2000) 参照) を、化合物 11-3 の合成ではオキシビス-アセトアルデヒド (J-C. F l o r e n t e t a l. ジャーナル・オブ・メディカル・ケミストリー (J. M e d. C h e m. ), 36, 1364 (1993) 参照) を用いた。

【0215】

1-tert-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール (化合物 11-2)

【化 155】

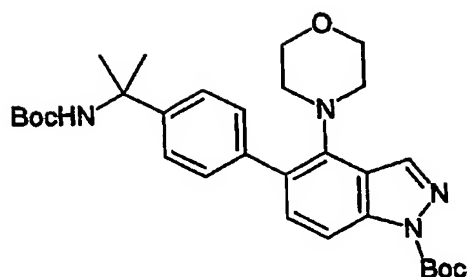


Rf 値: 0.46 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1 (V/V))。

【0216】

1-tert-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(モルホリン-4-イル)-1H-インダゾール (化合物 11-3)

## 【化156】



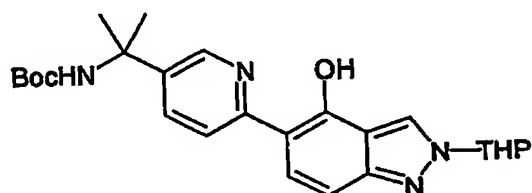
R<sub>f</sub> 値: 0.53 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

## 【0217】

(実施例12)

5-[5-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-4-ヒドロキシ-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール(化合物12-1)の合成

## 【化157】



4-ベンジルオキシ-5-[5-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール 29 mg (0.053 mmol) のエタノール 1.0 ml 溶液に 5% パラジウム-炭素 (含水) 16 mg を添加し、水素雰囲気下、室温で 30 分間攪拌した。

反応終了後、反応溶液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮することにより、標記の化合物 23 mg を黄色粉末として得た。(収率 95%)

R<sub>f</sub> 値: 0.32 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

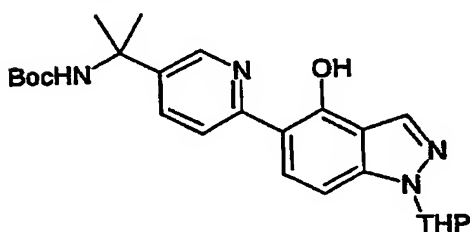
## 【0218】

以下、実施例12に準じて化合物12-2~3を製造した。

## 【0219】

5-[5-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-4-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール(化合物12-2)

## 【化158】

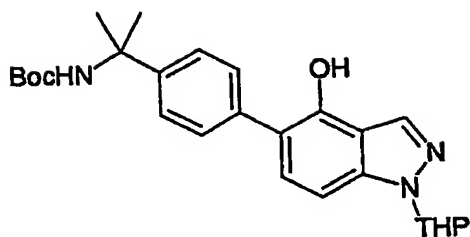


R<sub>f</sub> 値: 0.50 (トルエン: 酢酸エチル = 4:1 (V/V))。

## 【0220】

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール(化合物12-3)

## 【化159】



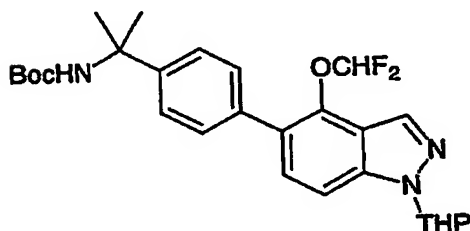
Rf 値: 0.24 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

## 【0221】

(実施例13)

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ジフルオロメトキシ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール(化合物13-1)の合成

## 【化160】



5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール(化合物12-3) 680mg (1.50mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド10ml 溶液に炭酸セシウム1.47g (4.51mmol)、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム458mg (3.00mmol) を加え、アルゴン気流下100℃で45分間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を水50mlに注加し、トルエン50mlで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 (V/V))に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物343mgを白色粉末として得た。(収率46%)

Rf 値: 0.46 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

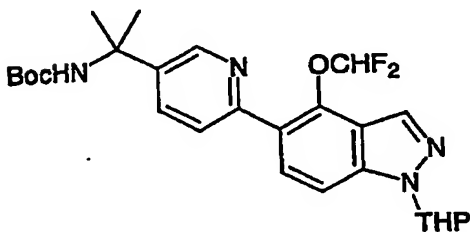
## 【0222】

以下、実施例13に準じて化合物13-2を製造した。

## 【0223】

5-[5-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-4-ジフルオロメトキシ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール(化合物13-2)

## 【化161】



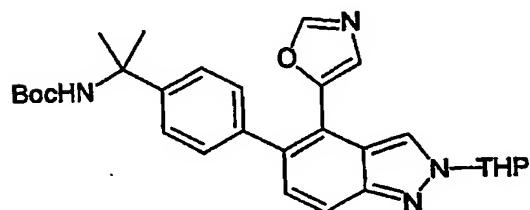
Rf 値: 0.29 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

## 【0224】

(実施例 14)

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(オキサゾール-5-イル)-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (化合物 14) の合成

## 【化 162】



5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ホルミル-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (化合物 1-12) 398 mg (0.858 mmol) のメタノール 5 ml 溶液に、アルゴン気流下 (p-トルエンスルホン) メチルイソシアニド 200 mg (1.02 mmol)、炭酸カリウム 150 mg (1.09 mmol) を加え、加熱還流下 1.5 時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 ~ 1:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 139 mg を白色固体として得た。(収率 32%)

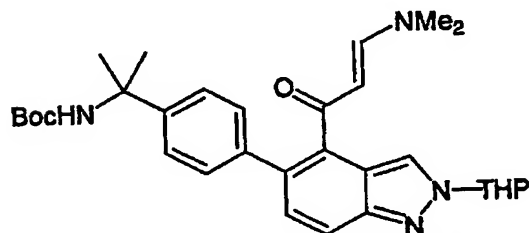
Rf 値: 0.29 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

## 【0225】

(実施例 15)

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(3-ジメチルアミノアクロイル)-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (化合物 15) の合成

## 【化 163】



5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-メチルカルボニル-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (化合物 1-13) 500 mg (1.05 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド 6 ml 溶液に、アルゴン気流下 N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 2.0 ml (15 mmol) を加え、70℃で 1.5 時間、次いで 100℃で 4 時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 酢酸エチル) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた残渣をクロロホルム-酢酸エチル-ヘキサンより再結晶化し濾取することにより、標記の化合物 450 mg を黄色固体として得た。(収率 81%)

Rf 値: 0.22 (酢酸エチル)。

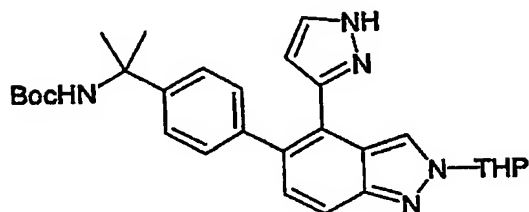
## 【0226】

(実施例 16)

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピラゾール-3-イル)-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-イ

## ンダゾール (化合物 16) の合成

【化 164】



5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(3-ジメチルアミノアクリル)-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (化合物 15) 450 mg (0.85 mmol) のテトラヒドロフラン 4 ml 溶液に、アルゴン気流下ヒドラジン 1 水和物 0.4 ml (8.3 mmol) を加え、70℃で1時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 ~ 1:2 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 430 mg を白色固体として得た。(収率定量的)

Rf 値: 0.55 (酢酸エチル)。

【0227】

## [製剤例]

本発明化合物の一般的な製剤例を以下に示す。

## 1) 錠剤

処方 1 100 mg 中

本発明化合物

1 mg

乳糖

66.4 mg

トウモロコシデンプン

20 mg

カルボキシメチルセルロースカルシウム

6 mg

ヒドロキシプロピルセルロース

4 mg

ステアリン酸マグネシウム

0.6 mg

上記処方の錠剤に、コーティング剤 (例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等通常のコーティング剤) 2 mg を用いてコーティングを施し、目的とするコーティング錠を得る (以下の処方の錠剤も同じ)。また、本発明化合物ならびに添加物の種類および量を適宜変更することにより、所望の錠剤を得ることができる。

【0228】

## 2) カプセル剤

処方 2 150 mg 中

本発明化合物

5 mg

乳糖

145 mg

本発明化合物と乳糖の混合比を適宜変更することにより、所望のカプセル剤を得ることができる。

【0229】

## 3) 点眼剤

処方 3 100 ml 中

本発明化合物

100 mg

塩化ナトリウム

900 mg

ポリソルベート 80

200 mg

水酸化ナトリウム

適量



塩酸

適量

滅菌精製水

適量

本発明化合物ならびに添加物の種類および量を適宜変更することにより、所望の点眼剤を得ることができる。

【0230】

[薬理試験]

## A. Rhoキナーゼ阻害活性評価試験

本発明化合物のRhoキナーゼ阻害剤としての有用性を調べるため、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー、274巻、32418頁、1999年発行[J. Biol. Chem., 274, 32418 (1999)]に記載の貝淵等の方法および市販の活性型ROCK II [アップステイツ バイオテクノロジー、カタログ 番号14-338, (5 Unit/50  $\mu$ l)] [upstate biotechnology, Catalog No. 14-338, (5 Unit/50  $\mu$ l)] 付属の説明書記載の方法に準じて、本発明化合物のRhoキナーゼ阻害活性を評価検討した。被験化合物としては、化合物5-1、化合物5-2、化合物5-3、化合物5-4、化合物5-5、化合物5-6、化合物5-7、化合物5-8、化合物5-9、化合物5-10、化合物5-11、化合物5-12、化合物5-13、化合物5-14、化合物5-15、化合物5-16、化合物5-17、化合物5-18、化合物5-19、化合物5-20、化合物5-21、化合物5-22、化合物5-23、化合物5-24、化合物5-25、化合物5-26、化合物5-27、化合物5-28および化合物5-29を使用した。

(試薬の調製)

## 1) 緩衝溶液の調製

50 mM トリスヒドロキシアミノメタン (Tris) (pH 7.5)、2 mM エチレンジアミン四酢酸 ( $\beta$ -アミノエチルエーテル)-N, N, N', N'-四酢酸 (EGTA)、1 mM エチレンジアミン四酢酸 (EDTA)、5 mM 塩化マグネシウム ( $MgCl_2$ )、5 mM  $\beta$ -グリセロールホスフェイトおよび2 mM ジチオスレイトール (DTT) となるよう混和して緩衝溶液とした。

2) 300  $\mu$ M ATP [ $\gamma$ - $^{32}P$ ] ATP溶液の調製

緩衝溶液で10 mM ATP溶液と市販の [ $\gamma$ - $^{32}P$ ] ATP溶液 [NEN社 Code No. NEG-002A] を希釈して、300  $\mu$ M ATP [ $\gamma$ - $^{32}P$ ] ATP溶液とした。

## 3) 活性型ROCK II溶液の調製

市販の活性型ROCK II [(upstate biotechnology, Catalog No. 14-338, (5 Unit/50  $\mu$ l))] を緩衝溶液で1/100希釈して、活性型ROCK II溶液とした。

## 4) 1 mM 基質溶液の調製

S6キナーゼ基質ペプチド (S6 Kinase Substrate Peptide) [アップステイツ バイオテクノロジー、カタログ 番号12-124, (2 mg)] [upstate biotechnology, Catalog No. 12-124, (2 mg)] を蒸留水に溶解して1 mM 基質溶液の調製とした。

## 5) 被験化合物溶液の調製

被験化合物は、10%ジメチルスルホキシド (DMSO) 溶液に調製し使用した。

(評価方法)

## 1) マイクロチューブに被験化合物溶液を入れる。

2) マイクロチューブに300  $\mu$ M ATP [ $\gamma$ - $^{32}P$ ] ATP溶液を加えた後、4℃に冷却する。

3) 次いで、各マイクロチューブに活性型ROCK II溶液、1 mM基質溶液および緩衝溶液の順で加えて混和し、再度4℃に冷却する。

## 4) マイクロチューブをインキュベーター (30℃) に入れて15分間反応させる。

5) 4℃に冷却した後、各マイクロチューブに250 mMリン酸溶液 (5  $\mu$ l) を加えて

反応を停止する。

6) 各マイクロチューブから反応溶液  $30\mu\text{l}$  を採取した後、ろ紙 (ワットマン P81) にスポットして、反応生成物 (リン酸化された基質) をろ紙に吸着させる。

7) そのろ紙を  $75\text{mM}$  リン酸溶液の入ったビーカーに移し、5 分間振盪することで未反応の  $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}] \text{ATP}$  を洗い流す。尚、この洗浄操作は 4 回行う。

8) 次いで、ろ紙をエタノールに浸けて脱水処理し、液体シンチレーションカウンターによりろ紙に吸着した反応生成物のエネルギー量 (放射活性) を測定する。

(IC<sub>50</sub> の算出)

IC<sub>50</sub> 値は、X L-f i t (IDBS) にて算出した。

(K<sub>i</sub> 値の算出)

以下の計算式に従って、K<sub>i</sub> 値を算出する。S は反応液中に含まれる ATP 濃度を、K<sub>m</sub> はミハエリスーメンテン (Michaelis-Menten) 定数を表す。

$$K_i = IC_{50} / (1 + S / K_m)$$

(結果および考察)

被験化合物として、化合物 5-1、化合物 5-2、化合物 5-3、化合物 5-4、化合物 5-5、化合物 5-6、化合物 5-7、化合物 5-8、化合物 5-9、化合物 5-10、化合物 5-11、化合物 5-12、化合物 5-13、化合物 5-14、化合物 5-15、化合物 5-16、化合物 5-17、化合物 5-18、化合物 5-19、化合物 5-20、化合物 5-21、化合物 5-22、化合物 5-23、化合物 5-24、化合物 5-25、化合物 5-26、化合物 5-27、化合物 5-28 および化合物 5-29 を使用した時の結果を表 1 に示す。

【表 1】

被験化合物	Ki値(nM)
化合物5-1	12
化合物5-2	33
化合物5-3	14
化合物5-4	14
化合物5-5	211
化合物5-6	13
化合物5-7	27
化合物5-8	27
化合物5-9	45
化合物5-10	29
化合物5-11	17
化合物5-12	84
化合物5-13	38
化合物5-14	14
化合物5-15	3.6
化合物5-16	31
化合物5-17	13
化合物5-18	26
化合物5-19	23
化合物5-20	39
化合物5-21	6.9
化合物5-22	35
化合物5-23	45
化合物5-24	126
化合物5-25	241
化合物5-26	4.4
化合物5-27	58
化合物5-28	2.6
化合物5-29	11

## 【0231】

表1から明らかなように、本発明化合物は、いずれも優れたRhoキナーゼ阻害作用を示した。上記のことから、本発明化合物はRhoキナーゼが関与する疾患の治療剤として非常に有用であることがわかった。

## 【0232】

## B. 眼圧下降作用測定試験

本発明化合物の緑内障治療剤としての有用性を調べるため、カニクイザル（性別：雄性、一群2～5匹）に本発明化合物を投与した時の眼圧下降効果を評価検討した。被験化合物としては化合物5-4（以下、被験化合物1とする）および化合物5-6（以下、被験化合物2とする）を使用した。

## （被験化合物溶液の調製）

被験化合物を2.6%グリセリン液に溶解後、水酸化ナトリウムを加えてpHを調整し（pH5.0～7.0）、濃度0.3%（被験化合物1）または0.1%（被験化合物2）の被験化合物溶液を調製した。

## （眼圧下降評価試験方法）

1) 0.4%塩酸オキシプロカイン点眼液をカニクイザルの両眼に一滴点眼し局所麻酔をした。

2) 被験化合物溶液投与直前に眼圧を測定し初期眼圧とした。

3) 被験化合物溶液を実験動物の片眼に点眼した(対側眼は無処置)。

4) 被験化合物溶液点眼の2時間、4時間および6時間後に0.4%塩酸オキシブプロカイン点眼液を一滴両眼に点眼し局所麻酔後、眼圧を測定した。また、各時間の眼圧は3回測定し、その平均値を算出した。

尚、コントロールには被験化合物溶液に代えて、基剤(2.6%グリセリン液)のみを投与して、他は上記の1~4)と同じ方法で試験した。

(結果および考察)

被験化合物1を使用した時の結果を図1に、被験化合物2を使用した時の結果を図2に示す。眼圧は初期眼圧からの変化値を示す。

図1および図2から明らかなように、本発明化合物は、いずれも優れた眼圧下降作用を示した。上記のことから、本発明化合物は緑内障治療剤として特に有用であることが分かった。

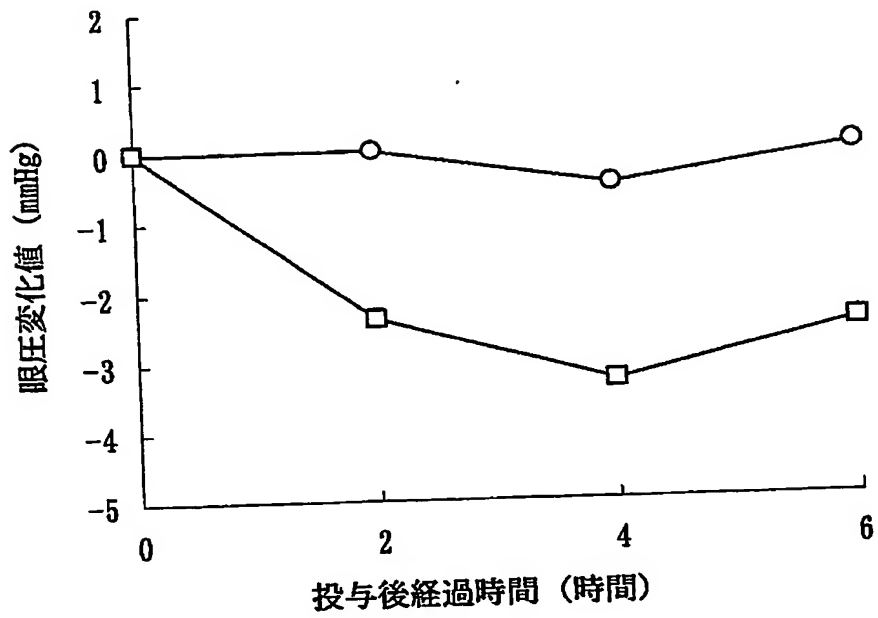
【図面の簡単な説明】

【図1】 各投与群の眼圧の経時変化を示すグラフである。眼圧は初期眼圧からの変化値で示す。□は被験化合物1投与群を、○はコントロール群を示す。

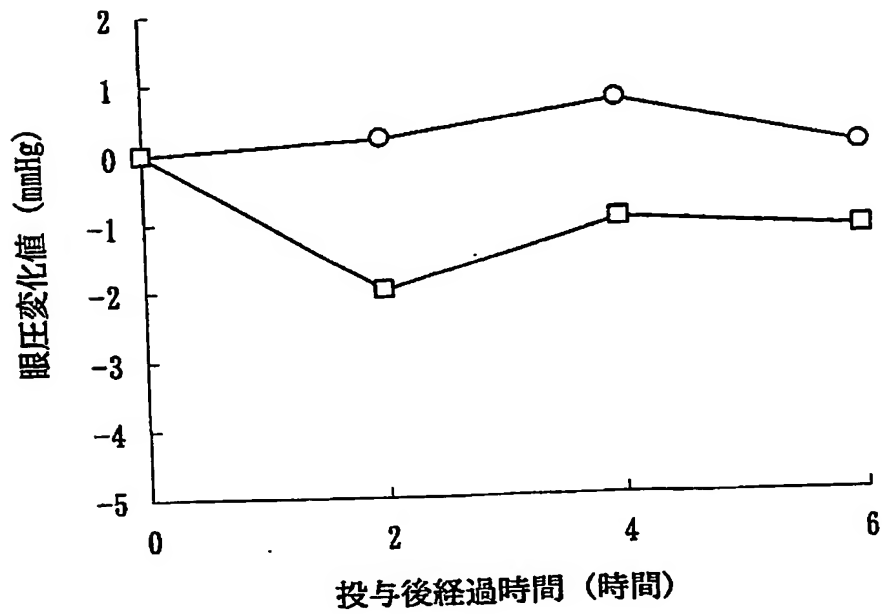
【図2】 各投与群の眼圧の経時変化を示すグラフである。眼圧は初期眼圧からの変化値で示す。□は被験化合物2投与群を、○はコントロール群を示す。

【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】



## 【書類名】要約書

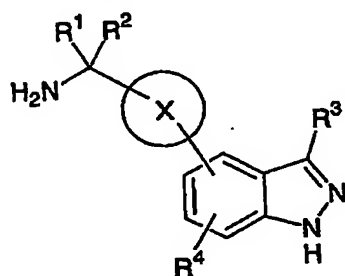
## 【要約】

【課題】医薬として有用な新規インダゾール誘導体を創製すること、また、その誘導体の新たな薬理作用を見出すこと。

## 【解決手段】

式 [I] の化合物は、Rho キナーゼが関与する疾患の治療剤として有用であり、特に緑内障等の眼疾患治療剤に有用である。式中、環 X はベンゼン環またはピリジン環； $R^1$  と  $R^2$  は水素原子またはアルキル基； $R^3$  は水素原子、アルキル基、アルケニル基、カルボキシ基、そのエステル若しくはそのアミド、アリール基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基またはシアノ基； $R^4$  はヒドロキシ基、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アリールオキシ基または単環式複素環基をそれぞれ示す。

## 【化 1】



[I]

【選択図】 なし

特願 2004-270561

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000000206]

1. 変更年月日

2001年 1月 4日

[変更理由]

住所変更

住 所

山口県宇部市大字小串1978番地の96

氏 名

宇部興産株式会社

特願 2 0 0 4 - 2 7 0 5 6 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 1 7 7 6 3 4 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 6 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市東淀川区下新庄 3 丁目 9 番 1 9 号

氏 名

参天製薬株式会社